

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



EVALUACIÓN DE LA EFICACIA A LARGO PLAZO DE LOS FÁRMACOS TIOPURÍNICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

TESIS DOCTORAL

CARLOS CASTAÑO MILLA

Madrid, 2016

DIRECTORES:

PROF. JAVIER PÉREZ GISBERT

PROF. MARÍA CHAPARRO SÁNCHEZ

Espero que estas líneas sirvan para que mi hijo entienda que además de trabajar por lo que se quiere, necesitas estar rodeado de gente que te aprecie y te ayude.

Esta tesis no habría sido posible sin la colaboración de muchas personas. Estoy seguro de que me olvidaré de algunas de ellas.

Gracias a Javier y a María, sin vuestra visión y paciencia ni siquiera habría empezado. Me habéis hecho ver la Medicina de otra manera y vuestros consejos tienen un valor incalculable.

Gracias a todos los médicos del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa. Príncipes de Diego de León, Reyes del Barrio de Salamanca. Lo que soy como médico es la suma del tiempo que he compartido con vosotros.

Gracias a mis padres y a mi hermana Ana, los patrocinadores del sueño. Todavía no sé lo que vale el peine, pero debe ser caro. Gracias por dejarme ser lo que quisiera ser y empujarme a ello.

A Patricia, gracias por recoger la toalla todas las veces que la tiré. Gracias por aguantarme y por el tiempo que te he robado. Sabes que estoy deseando devolverte cada minuto que te quité.

Y a mi abuela Manuela. Ella me regaló los últimos 24 años de su vida tratando de inculcarme que debía ser humilde y trabajador, pero sobretodo, buena persona. Si no era así, no podría ser buen médico. Espero que haya acertado.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADA: adalimumab

ADN: ácido desoxirribonucleico

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

ARN: ácido ribonucleico

AZA: azatioprina

CU: colitis ulcerosa

CyA: ciclosporina A

DE: desviación estándar

EC: enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

GMS: guanosina monofosfato sintetasa

HPRT: hipoxantina-fosforribosil-transferasa

HR: hazard ratio

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

IF- γ : interferón gamma

IFX: infliximab

IL: interleucinas

IgG1: inmunoglobulina G1

IMPDH: inosina-mono fosfato-deshidrogenasa

MP: 6-mercaptopurina

MTX: metotrexato

NOD2/CARD15: dominio de oligomerización unido a nucleótidos 2/dominio de reclutamiento de caspasa activada

PCR: proteína C reactiva

RM: resonancia magnética

TAC: tomografía axial computerizada

TNF α : tumor necrosis factor α

TPMT: tiopurina-metil-transferasa

VCM: volumen corpuscular medio

VSG: velocidad de sedimentación globular

XO: xantina-oxidasa

5-ASA: 5-aminosalicilatos

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	4
1. Epidemiología	5
2. Etiopatogenia	6
3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico	9
4. Clasificación	11
5. Historia natural de la EII	12
6. Generalidades sobre el tratamiento de la EII	14
7. Fármacos tiopurínicos	20
III. OBJETIVOS	31
1. Objetivo principal	32
2. Objetivos secundarios	32
3. Hipótesis	32
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	33
1. Diseño del estudio	34
2. Población de estudio	34
3. Criterios de inclusión	34
4. Criterios de exclusión	34
5. Obtención de los datos	34
6. Variables y definiciones	35
7. Análisis estadístico	43

V. RESULTADOS	45
1. Características generales de la población.....	46
2. Características generales de los pacientes con EC.....	49
3. Características generales de los pacientes con CU.	51
4. Respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento.	53
5. Factores predictivos de respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento.....	56
6. Respuesta clínica a largo plazo.	60
7. Factores predictivos de respuesta clínica a largo plazo.	66
8. Seguridad.	82
VI. DISCUSIÓN	85
VII. CONCLUSIONES	98
VIII. BIBLIOGRAFÍA	100
IX. ANEXOS	119

I. RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba tres enfermedades: la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada. Su etiología es desconocida, si bien actualmente la teoría más aceptada se basa en que los afectados presentan una susceptibilidad genética que produce una alteración de la homeostasis inmune de la mucosa, dando lugar a una alteración en el procesamiento de antígenos que conlleva una activación de la cascada inflamatoria.

Gran parte de los pacientes precisan tratamientos inmunosupresores y, dentro de ellos, los fármacos tiopurínicos –la azatioprina (AZA) y la mercaptopurina (MP)– son los más utilizados. El metabolito de estos fármacos es el nucleótido de 6-tioguanina, que actúa inhibiendo la síntesis de determinadas proteínas fundamentales en la cascada inflamatoria. Sus principales indicaciones son las situaciones de corticodependencia y corticorresistencia, tanto en EC como en CU. Sin embargo, no está establecido si el mantenimiento de estos fármacos de manera indefinida es eficaz y si ejerce el mismo efecto terapéutico en los pacientes con EC y en aquéllos con CU.

Nuestro objetivo fue evaluar la efectividad inicial y a largo plazo de los fármacos tiopurínicos en el tratamiento de la EII, así como identificar factores predictivos de la respuesta al tratamiento y evaluar su seguridad.

Con este fin se diseñó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes de la unidad de EII del Hospital de La Princesa diagnosticados entre 1978 y 2010 que hubieran recibido tratamiento con fármacos tiopurínicos en cualquier momento del seguimiento. Se evaluó la respuesta clínica al tratamiento al año y a largo plazo mediante la utilización de índices clínicos.

Se incluyeron 257 pacientes, 194 con EC y 63 con CU. El tiempo medio de seguimiento fue de 56 meses. Los pacientes con EII presentaron tasas de respuesta del 87% (según el análisis por intención de tratar) y del 97% (según el análisis por protocolo) a los 12 meses de tratamiento. Estas tasas de respuesta fueron del 88% (por intención de tratar) y del 96% (por protocolo) para los pacientes con EC. Por su parte, los pacientes con CU respondieron al tratamiento en el 85% (por intención de tratar) y el 98% (por protocolo) de los casos a los 12 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la respuesta clínica a los 12 meses entre los pacientes con EC y CU. Los pacientes más jóvenes presentaron tasas de respuesta más elevadas en el análisis por intención de tratar, tanto el grupo de pacientes con EII globalmente (*Odds Ratio* [OR] 0,44; IC 95% 0,2-1; $p=0,046$) como en el de CU (*OR* 0,09; IC 95% 0,01-0,8; $p=0,03$).

A largo plazo, los pacientes con EII presentaron unas tasas de respuesta que oscilaron en los análisis por intención de tratar y por protocolo con los siguientes porcentajes: 95-97% a los 24 meses, 89-92% a los 36 meses, 85-88% a los 48 meses y 79-82% a los 60 meses. Entre los pacientes con EC en concreto, las tasas de respuesta fueron las siguientes: 94-96% a los 24 meses, 88-91% a los 36 meses, 84-87% a los 48 meses y 78-81% a los 60 meses. Mientras que para los pacientes con CU estas tasas de respuesta fueron: 98-99% a los 24 meses, 91-92% a los 36 meses, 88-90% a los 48 meses y 85-86% a los 60 meses.

De entre los pacientes con EII, los que habían sufrido complicaciones de la enfermedad (megacolon, hemorragia, perforación o absceso) antes de comenzar el tratamiento con AZA o MP presentaron tasas de respuesta más bajas en el análisis por

intención de tratar [*hazard ratio* (HR) 3,17; IC 95% 1,4-7,1; p= 0,005] y por protocolo (HR 3,75; IC 95% 1,5-9,5; p= 0,005). Este factor predictivo se confirmó en los análisis por intención de tratar (HR 3,68; IC 95% 1,4-7,8; p=0,009) y por protocolo (HR 4,76; IC 95% 1,5-14,8; p=0,007) en el subgrupo de pacientes con EC, entre los que la enfermedad perianal también mostró menor respuesta al tratamiento, tanto por intención de tratar (HR 2,16; IC 95% 1-4,6; p=0,042) como por protocolo (HR 3,02; IC 95% 1,3-6,9; p=0,009).

Durante el seguimiento se identificaron efectos adversos en el 28% de los pacientes, siendo el más prevalente la intolerancia digestiva (5%), seguido de la hepatotoxicidad (5%) y la leucopenia (3,5%). Un 14% de los pacientes tuvo que suspender el tratamiento a causa de los efectos adversos, produciéndose éstos en el primer mes de tratamiento en el 29% de los casos.

En conclusión, las tiopurinas tienen una elevada efectividad a medio y largo plazo en el tratamiento de la EII, con resultados similares tanto en la EC como en la CU. El haber desarrollado complicaciones de la EII previas al inicio del tratamiento con tiopurínicos se asocia con una menor efectividad de estos fármacos a largo plazo. En los pacientes con EC, la presencia de enfermedad perianal se asocia con una menor efectividad del tratamiento con tiopurínicos a largo plazo. La incidencia de recidiva de la EII a largo plazo en los pacientes que alcanzan la respuesta clínica y mantienen el tratamiento con tiopurinas es baja. El tratamiento es relativamente seguro, tanto a corto como a largo plazo, observándose la mayor parte de los efectos adversos en los primeros meses de tratamiento.

II. INTRODUCCIÓN

La EII incluye una amplia variedad de presentaciones y manifestaciones clínicas, cuya característica principal es la inflamación crónica del tubo digestivo en diferentes localizaciones. La enfermedad alterna periodos de inactividad o quiescencia (fases de remisión), con periodos de actividad clínica de diferente intensidad que se denominan brotes o recidivas¹.

Incluye a la CU, a la EC y a la colitis indeterminada. Los pacientes con CU presentan una inflamación difusa de la mucosa del colon que se inicia en el recto y se extiende proximal y continuamente, de forma confluyente y concéntrica, hasta afectar una extensión variable de la mucosa del colon. Los pacientes con EC pueden presentar una afectación transmural y discontinua en cualquier parte del tracto gastrointestinal^{2,3}.

1. Epidemiología.

La incidencia y prevalencia de la EII varían significativamente según el área geográfica estudiada. Se han descrito mayores tasas de incidencia de la enfermedad en el norte de Europa y Estados Unidos, así como en Nueva Zelanda, Australia y Canadá. En otras regiones como Asia, África, Centroamérica y Sudamérica la incidencia y prevalencia de la EII son significativamente menores, aunque parecen estar emergiendo^{4, 5}. Además de estos datos, se ha comprobado que hay un gradiente de incidencia de mayor a menor de norte a sur en América, Europa y España⁴.

Globalmente, la incidencia actual de la CU en países occidentales es de 5-18 casos por 100.000 habitantes y año, y de 4-7 casos por 100.000 habitantes y año en el caso de la EC¹. Dado que la EII es una enfermedad crónica, su prevalencia es considerablemente mayor que su incidencia y en algunas áreas alcanza el 1% de la

población¹. Se estima que en Estados Unidos hay un millón de pacientes afectados por la EII, llegando la prevalencia en algunas áreas a 200 por 100.000 habitantes^{6, 7}.

La EII puede presentarse a cualquier edad, aunque hay dos picos de incidencia, el primero entre los 15 y los 35 años y el segundo entre los 50 y 80 años⁸.

2. Etiopatogenia.

La etiopatogenia de la EII es desconocida. Se han descrito factores genéticos y ambientales que parecen intervenir en el desarrollo de la EII. La teoría más aceptada se basa en una alteración de la homeostasis inmune de la mucosa, en sujetos susceptibles genéticamente, dando lugar a una alteración en el procesamiento de antígenos que conlleva una activación de células T patógenas y, finalmente, inflamación crónica y fibrosis⁹.

2.1 Factores genéticos y herencia.

La asociación familiar de la enfermedad es el factor de riesgo descrito más importante. Se estima que entre un 5-25% de los pacientes tienen un familiar de primer grado con diagnóstico de EII¹⁰. Los estudios realizados en gemelos monocigóticos muestran una concordancia de la enfermedad del 30-40% en el caso de la EC y del 10-20% para la CU, disminuyendo en ambos casos por debajo del 10% en gemelos dicigóticos¹¹⁻¹⁴.

Las entidades que engloban la EII son enfermedades poligénicas complejas. Se han detectado al menos 30 *loci* asociados a un mayor riesgo de desarrollar la EII. El principal gen que condiciona la susceptibilidad individual para desarrollar la enfermedad es el dominio de oligomerización unido a nucleótidos 2 ó dominio de reclutamiento de caspasa activada 15 (NOD2/CARD15)¹⁵. Este gen se expresa por muchos tipos de leucocitos y su proteína final está implicada en el reconocimiento de la flora microbiana intestinal. Aunque se han descrito 30 polimorfismos del gen NOD2/CARD15, 3 variantes de éstos representan el 82% de los alelos mutados en pacientes con EII en la población caucásica¹⁶.

2.2 Factores ambientales.

Entre los factores ambientales estudiados, el consumo de tabaco constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EC y, por el contrario, parece ejercer un efecto protector sobre el desarrollo y la gravedad de la CU. El consumo de tabaco se asocia a brotes más graves, mayores tasas de recurrencia y peor respuesta al tratamiento en el caso de la EC^{17, 18}.

La apendicectomía previa al diagnóstico de la EII ha sido descrita como factor protector para el desarrollo de la CU. Sin embargo, esta asociación no parece tan clara en el caso de la EC¹⁹⁻²².

El debut de la enfermedad puede desencadenarse tras haber padecido un episodio de gastroenteritis aguda^{23, 24}. Aunque existe evidencia de la relación entre la disbiosis y la patogenia de la EII, no está claro si es causa o consecuencia de la misma. Los pacientes con EII presentan perfiles menos complejos de bacterias comensales, con

menor concentración de *Firmicutes* y *Bacteroides*, conocidas por sus propiedades antiinflamatorias^{25, 26}. Por otra parte, no se ha podido demostrar que un solo agente sea productor de la EC o de la CU, aunque varios han sido implicados en su etiopatogenia (*Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella non-typhi*, *Listeria monocytogenes*)²⁷⁻³⁰.

El consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es otro factor asociado al debut y la aparición de brotes de la EII³¹.

2.3 Inmunidad.

El sistema inmune presenta un papel central en la patogenia de la EII. La respuesta del mismo ante determinados estímulos está condicionada por la carga genética de cada individuo y su interacción con los factores ambientales descritos previamente.

Los pacientes con EII presentan una respuesta alterada de la inmunidad adquirida (linfocitos T y B), principalmente un aumento del reclutamiento epitelial de linfocitos T CD4+. Clásicamente se ha descrito que en los pacientes con EC la disregulación de los linfocitos T provocaba una respuesta inmune de linfocitos T *helper* (Th1) (más típica de autoinmunidad), mientras que en los pacientes con CU la respuesta típica era de tipo Th2 (más típica de procesos alérgicos). En los últimos años se ha descrito que los linfocitos T *naïve* CD4+, tras activarse al serles presentados un antígeno por las células presentadoras de antígenos, pueden diferenciarse en Th1, Th2 y también en Th17. Esta nueva estirpe de linfocitos Th17 tiene un papel fundamental en la secreción de IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-21 e IFN- γ , que a su vez parecen activar

elementos de la actividad innata. Las interacciones de Th17 con otros elementos de la respuesta inmunes está todavía en vías de investigación, pero sin lugar a dudas parece tener un papel fundamental en la etiopatogenia de la enfermedad^{32, 33}.

Recientemente también se han descrito alteraciones relevantes en la inmunidad innata (macrófagos, neutrófilos, linfocitos grandes granulares, células de Paneth y células dendríticas) en los pacientes con EII. Estas alteraciones están directamente relacionadas con una menor expresión de defensinas en la mucosa del intestino delgado y colon. Las defensinas son un grupo de pépticos catiónicos antimicrobianos de pequeño peso molecular que poseen capacidad antibiótica frente a organismos gram-negativos, gram-positivos, hongos, virus y protozoos³⁴.

3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico.

No existe ningún dato patognomónico que permita realizar el diagnóstico de la EII, por ello es importante diferenciar las entidades que cursan con diarrea aguda o crónica de la EII³⁵. El diagnóstico se basa en la suma de datos sugestivos de la enfermedad: criterios clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos^{36, 37}. Diversos autores han propuesto criterios para el diagnóstico de la CU y la EC. De ellos, los propuestos por Lennard-Jones en 1989 son los más utilizados³⁸ (tablas 1 y 2).

La presencia de manifestaciones extraintestinales como las afectaciones articulares (artropatía periférica o axial, espondilitis o sacroileitis), oculares (uveítis o epiescleritis), cutáneas (pioderma gangrenoso, eritema nodoso) o hepáticas (colangitis esclerosante primaria) nos pueden orientar hacia el diagnóstico de la EII.

Tabla 1. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de la colitis ulcerosa

Criterios diagnósticos	Colitis ulcerosa
Clínicos	Rectorragia, diarrea crónica, dolor abdominal, manifestaciones extraintestinales
Radiológicos	Mucosa granular, úlceras espiculares, pseudopólipos. Estrechamiento de la luz, acortamiento del colon, pérdida de haustración.
Endoscópicos	Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable, exudado o ulceraciones, hemorragia al roce o espontánea. Pólipos y pseudopólipos. Afectación mucosa continua. Lesión casi constante del recto.
Anatomopatológicos	Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de las criptas, microabscesos, depleción de las células caliciformes. Menores: infiltrado inflamatorio crónico, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide.
Enfermedad definida	Dos criterios

Tabla 2. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn

Criterios diagnósticos	Enfermedad de Crohn
Clínicos	Dolor abdominal recurrente, diarrea, pérdida de peso, masa abdominal, fiebre o febrícula, enfermedad perianal, fístulas, manifestaciones extraintestinales.
Radiológicos	Úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales, pólipos inflamatorios, edema de las válvulas conniventes. Estenosis, dilatación, fístulas, asimetría de las lesiones.
Endoscópicos	Colon: aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado, estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos; lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable con recto mayoritariamente preservado. Íleon: aftas, úlceras, estenosis.
Anatomopatológicos	Mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides sin centro germinal. Menores: inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación crónica, fisuras.
Enfermedad definida	Granulomas y otro criterio o ausencia de granulomas y tres criterios.
Enfermedad probable	Dos criterios en ausencia de granulomas.

4. Clasificación.

Se ha tratado de clasificar ambas enfermedades en función de su expresión fenotípica para facilitar tanto su estudio evolutivo como para la optimización de estrategias y guías terapéuticas. Actualmente se utiliza la clasificación de Montreal en ambas enfermedades³⁹ (tablas 3 y 4).

Tabla 3. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa.

Extensión (E)	Extensión de la colitis ulcerosa
E1	<i>Proctitis</i> : afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea)
E2	<i>Colitis izquierda (colitis distal)</i> : afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)
E3	<i>Colitis extensa (pancolitis)</i> : afección que se extiende más allá del ángulo esplénico

Gravedad (S)	Gravedad de la colitis ulcerosa
S0	<i>Colitis en remisión</i> : no hay síntomas de enfermedad
S1	<i>Colitis leve</i> : cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la velocidad de sedimentación glomerular
S2	<i>Colitis moderada</i> : criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afectación sistémica leves.
S3	<i>Colitis grave</i> : seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular, a menudo con signos de afectación sistémica grave

Tabla 4. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn

Edad al diagnóstico (A)	A1- ≤16 años
	A2- 17-40 años
	A3- ≥40 años
Localización (L)	L1- Ileon terminal
	L2- Colon
	L3- Ileocólica
	L4- Tracto digestivo alto:
	L1+L4 – Tracto digestivo alto + ileon terminal
	L2+L4 - Tracto digestivo alto + colon
	L3+L4 – Tracto digestivo alto + ileocólica
Patrón clínico (B)	B1- Inflamatorio, no estenosante ni fistulizante
	B2- Estenosante
	B3- Fistulizante
Subíndice “p”	Enfermedad perianal asociada

5. Historia natural de la EII.

Las entidades que engloban la EII se caracterizan por presentar un curso crónico, alternando períodos de actividad con otros de quiescencia. El objetivo del tratamiento ha de ser inducir la remisión de la actividad inflamatoria y mantenerla, intentando evitar el desarrollo de las complicaciones de la enfermedad.

5.1 Historia natural de la CU.

El curso de la enfermedad es muy variable. Un 50% de los pacientes permanece en remisión durante al menos 5 años y un 20% puede no presentar brotes en los 10 años posteriores al diagnóstico⁴⁰. La extensión de la CU muestra una relación directa con el curso de la enfermedad. Los pacientes con proctitis suelen presentar un fenotipo poco agresivo, ya que el 20% de los pacientes alcanzarán la remisión espontáneamente y la gran mayoría lo hará con el tratamiento médico⁴¹. Sin embargo, los pacientes con colitis extensa presentan mayor riesgo de requerir colectomía y de desarrollar carcinoma colorrectal a lo largo de su evolución⁴²⁻⁴⁵.

5.2 Historia natural de la EC.

Aproximadamente el 10% de los pacientes no tendrán nuevos brotes de la enfermedad tras el cuadro de debut, un 20% presentarán brotes anuales y un 70% tendrán un curso de la enfermedad alternante durante los primeros años del diagnóstico⁴⁶. La localización de la enfermedad determina el curso de la misma. Los pacientes con afectación del íleon terminal presentan mayor riesgo de estenosis y de enfermedad fistulizante⁴⁷⁻⁴⁹. La afectación del tracto gastrointestinal alto se asocia a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad⁵⁰. En cambio, la afectación cólica, y sobre todo rectal, se asocia con el desarrollo de enfermedad perianal; tal es así que la enfermedad perianal se presenta aproximadamente en el 10% de los pacientes con afectación ileal, en el 40% de los pacientes con afectación cólica y en el 90% de los pacientes con afectación rectal⁴¹.

6. Generalidades sobre el tratamiento de la EII.

Los objetivos del tratamiento en la EII son inducir la remisión de la actividad inflamatoria, prevenir las posibles recidivas, mejorar la calidad de vida de los pacientes y obtener la curación mucosa. A continuación se expondrá un resumen de los principales grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la EII, así como sus indicaciones, eficacia y efectos adversos.

6.1 Aminosalicilatos.

Los aminosalicilatos son los fármacos más prescritos en los pacientes con EII. Contienen en su estructura la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), que ejerce un efecto antiinflamatorio tópico sobre la mucosa intestinal. Actúan en la cascada del ácido araquidónico, inhibiendo las vías de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa, produciendo la inhibición de leucotrienos, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, e inhibición de la síntesis del factor de activación plaquetario así como la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos en el tejido inflamado^{51, 52}.

La posología de los aminosalicilatos debe elegirse en función de la localización de la enfermedad, prevaleciendo la aplicación tópica en los pacientes con afectación distal del colon⁵³ y la vía oral en las colitis extensas⁵⁴. Los 5-ASA son eficaces en la inducción de la remisión en los pacientes con CU y puede ser eficaz en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con CU⁵⁵. Su eficacia es más cuestionable en los pacientes con EC^{53, 56}.

Los efectos secundarios más frecuentes son: cefalea, náuseas, dolor abdominal, y oligospermia⁵⁷.

6.2 Corticoides.

Los corticoides son fármacos con un potente efecto antiinflamatorio usados para el tratamiento de la EII activa desde los pioneros trabajos de Truelove y Witts⁵⁸. A pesar de sus efectos secundarios y de la irrupción de los fármacos biológicos, continúan considerándose el tratamiento estándar de primera línea en los brotes moderado-severos, tanto de la CU como de la EC⁵⁹⁻⁶¹.

Su mecanismo de acción se basa en su unión al receptor de los glucocorticoides en el núcleo celular, inhibiendo prácticamente todas las vías de la respuesta inmune y, por tanto, la cascada inflamatoria.

Las principales indicaciones de los corticoides sistémicos son la inducción de la remisión (brotes moderado y grave) en pacientes con EC^{62, 63} y CU^{64, 65}. Ni los corticoides orales clásicos ni la budesonida oral han demostrado eficacia en el mantenimiento de la remisión en CU ni EC⁶⁶.

Los corticoides son fármacos muy eficaces, pero como contrapartida tienen una elevada tasa de efectos secundarios que afecta hasta al 50% de los pacientes. La complicación aguda más grave, derivada de la retirada brusca de los esteroides tras una administración prolongada, es la insuficiencia suprarrenal aguda. También es importante la mayor susceptibilidad a infecciones cuando se usan dosis superiores a 20 mg diarios durante al menos 6 semanas⁶¹.

6.3 Inmunomoduladores.

Los inmunomoduladores se han utilizado clásicamente en los pacientes que desarrollaban corticodependencia en la EII con actividad crónica persistente, en los

pacientes con corticorresistencia y para el tratamiento de complicaciones penetrantes de la EC. En las últimas dos décadas ha surgido el concepto de introducción precoz de estos fármacos con la intención de prevenir o reducir las complicaciones de la EII - cambiando la historia natural de la enfermedad y de “ahorrar” el uso de esteroides. Recientemente los inmunomoduladores también se han utilizado para reducir la inmunogenicidad de los agentes biológicos.

6.3.1 Tiopurínicos.

Hoy en día la AZA y su metabolito activo, la MP, son los fármacos inmunomoduladores más utilizados en los pacientes con EII. Sus características, mecanismo de acción, indicaciones y efectos adversos se explicarán con mayor detalle en el siguiente apartado.

6.3.2 Metotrexato.

El metotrexato (MTX) es un antagonista del ácido fólico, con efecto citotóxico y antiinflamatorio que se ha utiliza en enfermedades crónicas autoinmunes como la artritis reumatoide, la psoriasis o la polimiositis.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la proliferación celular a través de la inhibición de la síntesis de ADN por bloqueo de la dihidrofolatorreductasa, fundamental para la síntesis de las purinas y pirimidinas, e inhibición de la timidilato sintetasa⁶⁷. A dosis más altas se ha demostrado que el MTX induce la apoptosis de los linfocitos T^{68, 69}.

Es un fármaco indicado en la inducción de la remisión y la prevención de la recidiva en los pacientes con EC activa no respondedores a tiopurínicos o que presentan

intolerancia a los mismos⁷⁰⁻⁷². En los pacientes con EC se recomienda la administración subcutánea del fármaco, ya que su biodisponibilidad oral es muy variable. Su uso está limitado a los pacientes con EC, ya que en los distintos escenarios clínicos en pacientes con CU no ha demostrado ser superior a placebo⁷³⁻⁷⁵.

Los principales efectos adversos del MTX son la toxicidad gastrointestinal, la fibrosis hepática y la neumonitis intersticial pulmonar. El MTX es teratígeno, por lo que su uso está contraindicado en el embarazo. También debe suspenderse su uso en los pacientes de ambos sexos que estén buscando la concepción desde 3 a 6 meses antes de la misma^{72, 76}.

6.3.3 Ciclosporina.

La ciclosporina A (CyA) es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos producido a partir del hongo *Beauveria nlyea*. Es un inhibidor de la calcineurina que actúa inhibiendo IL-12 e IFN- γ . También actúa sobre la inmunidad celular ejerciendo un efecto antiproliferativo de los linfocitos, más marcado en los T-helper CD4+ que en los T-supresores CD8+⁷⁷.

Su única indicación es la inducción de la remisión en los pacientes con CU corticorretractaria que no hayan sido tratados previamente con AZA. En este escenario ha demostrado inducir la remisión clínica a corto plazo hasta en el 80% de los casos, siendo una alternativa eficaz a la colectomía⁷⁸⁻⁸². Su eficacia es comparable en resultados y efectos adversos a infliximab (IFX)⁸³.

Los efectos adversos de CyA más frecuentes son la nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hiperplasia gingival, hipertricosis y náuseas⁸⁴.

6.4 Aféresis.

La aféresis leucocitaria es un procedimiento que se basa en la movilización del pool de granulocitos activados mediante un circuito extracorpóreo vena-vena. El mecanismo de acción principal de la aféresis está relacionado con la activación del complemento y/o un efecto mecánico que induce la adhesión de las diversas subpoblaciones leucocitarias a la columna de aféresis.

La evidencia científica es escasa respecto a su uso en la práctica clínica en pacientes con EII. Aunque no hay clara evidencia para recomendar su uso, esta técnica podría tener su papel en pacientes con CU corticodependientes con alguna contraindicación para el uso de inmunomoduladores o fármacos anti-TNF⁸⁵⁻⁸⁹.

Es una técnica segura, con escasa incidencia de efectos secundarios (sólo 5-6%). Entre los más frecuentes destacan mareo, náuseas, fiebre, rubor y dolor abdominal.

6.5 Fármacos biológicos.

El concepto “fármacos biológicos” engloba a los distintos anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citoquinas específicas implicadas en la cascada inflamatoria de la EII. Los anticuerpos más utilizados son los dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); entre los que se encuentran el infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y golimumab. Su mecanismo de acción consiste en su unión a la forma soluble y transmembrana del TNF α , inhibiendo así su efecto proinflamatorio

inmediato y la producción de citocinas proinflamatorias, fundamentalmente IL-6⁹⁰. Como consecuencia se produce una disminución en la migración de los leucocitos dentro del intestino⁹¹. Otro de los efectos de estos fármacos es la inducción de la apoptosis de células dentro de la mucosa del intestino⁹².

Otros compuestos utilizados son los anticuerpos dirigidos frente a las integrinas. En este grupo se incluyen el natalizumab y el vedolizumab. Estos anticuerpos monoclonales se unen a las integrinas, que son proteínas que se expresan en la superficie de los leucocitos y que permiten su migración desde el interior de los vasos sanguíneos a los tejidos inflamados⁹³⁻⁹⁵.

Actualmente las indicaciones de tratamiento con estos agentes son⁹⁶:

- EC: inducción y remisión de la enfermedad luminal resistente, corticodependencia y complicaciones fistulizantes (fístulas perianales, rectovaginales y enterocutáneas).
- CU: inducción y mantenimiento de la remisión de colitis ulcerosa resistente a tratamiento convencional, enfermedad activa grave resistente a corticoides, corticodependencia.
- Reservoritis crónica resistente.
- Manifestaciones extraintestinales: artropatía axial y/o periférica asociada, pioderma gangrenoso y uveítis.
- Edad pediátrica: EC y CU activa grave resistente a corticoterapia, inmunosupresores y terapia nutricional.

7. Fármacos tiopurínicos

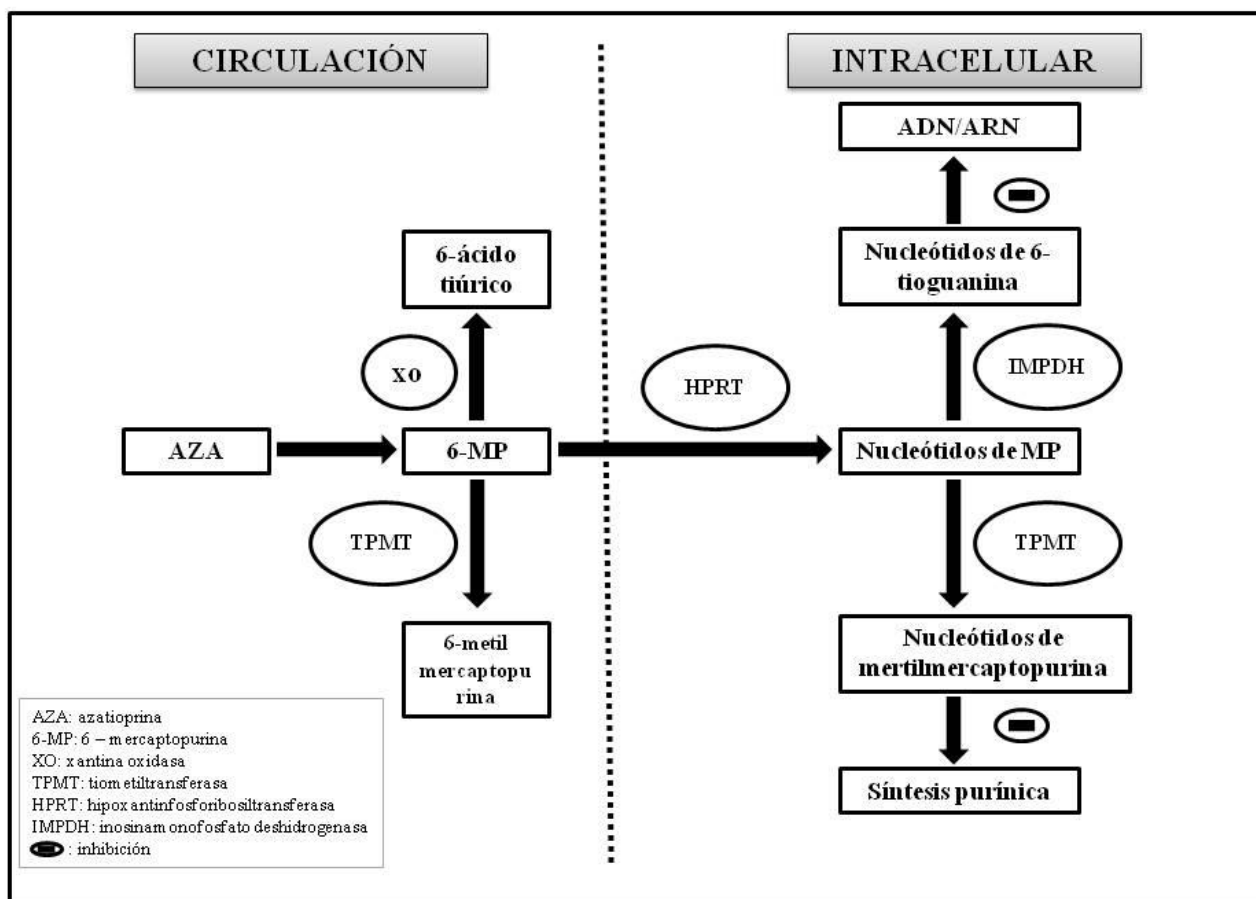
La azatioprina fue sintetizada por primera vez en 1957 por George Herbert Hitchings y Gertrude Evion. La experiencia con estos fármacos es amplia (más de 40 años). La AZA y su metabolito, la MP, son análogos de las purinas con actividad inmunosupresora que se utilizan para el tratamiento de diversos procesos inmunomediados como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la hepatitis autoinmune o la EII. Representan una pieza clave dentro de la terapia inmunodepresora utilizada para prevenir el rechazo tras el trasplante de órganos⁹⁷.

7.1. Metabolismo y mecanismo de acción

La AZA y la MP son fármacos que se administran vía oral. La AZA es un profármaco que se absorbe en el duodeno sin ser metabolizado. Se convierte en 6-MP sin que medie ningún proceso enzimático, sino a través de sustancias ricas en grupos sulfhidrilos, tales como la cisteína y el glutatión, presentes en los hematíes y otros tejidos. La MP es metabolizada a los nucleótidos de la 6-tioguanina por tres sistemas enzimáticos distintos que compiten entre sí. El de la xantina-oxidasa (XO), que transforma la MP en un metabolito inactivo llamado ácido 6-tioúrico (que se excreta por vía renal); el de la tiopurina-metil-transferasa (TPMT), que la convierte en 6-metil-mercaptopurina; y el de la hipoxantina-fosforribosil-transferasa (HPRT) que, seguida de la inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH) y posteriormente la guanosina-monofosfato-sintetasa (GMS), la transforma en los nucleótidos de la 6-tioguanina, conocidos por ser metabolitos con actividad inmunodepresora potente⁹⁸. Los nucleótidos de la 6-tioguanina son los que actúan como inhibidores de las purinas, bloqueando la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN) y proteínas de los leucocitos⁹⁸. Inhiben la inmunidad celular mediada por los linfocitos T CD4+,

induciendo su apoptosis y disminuyendo la actividad de las células citotóxicas mediante la inhibición de la activación de la proteína Rac1⁹⁹. Estos mecanismos aparecen recogidos de manera resumida en la figura 1.

Figura 1. Metabolismo de la azatioprina. Modificada de *Gassull et al.*



7.2. Farmacocinética

Las dosis de AZA y MP se ajustan habitualmente en función del peso del paciente, con lo que se pretende alcanzar la mayor eficacia terapéutica y al mismo tiempo reducir la incidencia de efectos adversos. Se han sugerido diversas estrategias para monitorizar la dosis de forma individualizada e identificar así a los pacientes con mayor riesgo de toxicidad y a aquéllos con dosis subterapéuticas e inmunodepresión

inadecuada. Entre estas estrategias se encuentra la cuantificación de los nucleótidos de la 6-tioguanina y la monitorización de la actividad de la TPMT, siendo esta última la más estudiada y utilizada^{97, 98}.

7.2.1 Dosificación

Como se ha expuesto previamente, las dosis de los tiopurínicos se ajustan en función del peso del paciente y del fármaco que se emplee. No existen datos acerca de la potencia inmunodepresora relativa de AZA o MP, pero la experiencia sugiere que su eficacia es similar si se administran a dosis equivalentes. Para calcular la equivalencia de dosis entre ambos fármacos hay que tener en cuenta que el 88% de la AZA se convierte en MP y que el peso molecular de la AZA es el 55% del de la MP. Con estos datos se puede concluir que la dosis pautada de AZA debe ser 2,08 veces mayor que la de la que administraremos en caso de elegir la MP.

Estos datos confirman que la dosis más efectiva de AZA es 2-3 mg/kg, mientras que la dosis adecuada en el caso de MP sería de 1,5 mg/kg¹⁰⁰. El empleo de dosis menores a las recomendadas se relaciona con la falta de eficacia de estos fármacos¹⁰¹. La administración de AZA o MP debe hacerse en una única dosis diaria, pues el fraccionamiento de la misma no ha demostrado ninguna ventaja y complica la adhesión al tratamiento. En caso de presentar molestias dispépticas se podría plantear el fraccionamiento de la dosis^{101, 102}.

7.2.2 Monitorización de la dosis

La monitorización de la dosis de AZA y MP es precisa para intentar evitar algunos de sus efectos adversos graves (mielotoxicidad) y para comprobar que los

pacientes están recibiendo dosis óptimas terapéuticas. En la práctica clínica habitual el método principal para monitorizar la dosis de AZA o MP es la medición de la actividad enzimática de la TPMT. La TPMT es una enzima codificada por un gen localizado en el cromosoma 6 en el que se han descrito hasta 8 polimorfismos genéticos que pueden comportar una actividad disminuida. La actividad de la enzima TPMT determina las concentraciones de los metabolitos de 6-tioguanina. Los pacientes con baja actividad de la enzima presentan concentraciones elevadas de estos metabolitos, mientras que los pacientes con alta actividad de la TPMT presentan concentraciones bajas de 6-tioguanina. La distribución mundial de los diversos genotipos de la TPMT es bastante uniforme, así como su fenotipo, que presenta una distribución trimodal¹⁰³: un 0,9% de la población (homocigotos deficientes tipo TPMT1/TPMT1) presentan niveles intraeritrocitarios de TPMT menores de 5 U/ml, un 9,7% de la población (heterocigotos deficientes tipo TPMTh/TPMT1) niveles entre 5 y 13,7 U/ml y el 89,4% restante (homocigotos normales tipo TPMTh/TPMTh) niveles entre 13,8 y 25,1 U/ml. Tan sólo en los pacientes con fenotipo de baja actividad o alelos homocigotos deficientes tipo TPMT1/TPMT1 (menos del 1% de la población) se debería contraindicar el uso de tiopurinas por presentar una gran susceptibilidad a la aparición de mielotoxicidad. Sin embargo, en los pacientes con un genotipo de alta actividad o actividad intermedia se deben utilizar dosis de AZA o MP que hayan demostrado ser claramente eficaces, ya que la individualización de la dosis en estos dos grupos de pacientes no ha demostrado ser superior¹⁰⁴.

Otro método descrito para la monitorización de la dosis de AZA o MP es la medición de los niveles eritrocitarios de 6-tioguanina mediante técnicas de cromatografía líquida de alta resolución¹⁰⁵, aunque su uso no está muy extendido.

7.3 Indicaciones y eficacia

Los tiopurínicos son los inmunomoduladores más utilizados en la EII. De hecho, han demostrado su eficacia en la inducción y en el mantenimiento de la remisión tanto en la EC como en la CU^{100, 106-108}. Sus principales indicaciones de uso son las situaciones de corticodependencia, y corticorresistencia tanto en EC como en CU. También se utilizan en otras situaciones como la enfermedad fistulizante, la prevención de la recurrencia postquirúrgica, como tratamiento de la reservoritis refractaria a tratamiento antibiótico y/o esteroideo y asociado a la terapia con fármacos biológicos⁹⁹.

Son fármacos con un inicio de acción lento, con un tiempo medio de respuesta terapéutica de 3 meses, y en un 20% de los casos de hasta 4-6 meses¹⁰¹. La vida media de los nucleótidos de 6-tioguanina en los hematíes es prolongada (3 ó 4 días) y el tiempo necesario para alcanzar su concentración estable oscila entre 14 y 21 días. Este largo período de tiempo es lo que se tarda en conseguir un efecto terapéutico óptimo y explica la necesidad de esperar un tiempo prolongado, de 2 a 4 meses de promedio, para obtener una respuesta clínica adecuada^{101, 102}.

En la práctica clínica aproximadamente el 70% de los pacientes alcanzan inicialmente el objetivo primario terapéutico (suspensión de corticoides, cierre de fístulas, alivio del dolor)¹⁰⁹. En aquéllos que presentaron esa respuesta inicial, las tasas de remisión pueden alcanzar cifras de un 95% al primer año, 69% al tercer año y 55% a los 5 años¹¹⁰.

El uso de los fármacos tiopurínicos en la CU es más limitado, principalmente por la menor evidencia de eficacia en la CU frente a la descrita en la EC. A pesar de

esto, también hay trabajos que demuestran la utilidad de éstos fármacos en la CU. Se puede afirmar que los fármacos tiopurínicos son eficaces en la inducción, pero sobre todo, en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad¹⁰⁸. En cualquier caso, la experiencia en el tratamiento de la CU es mucho menor que en la EC por la escasa evidencia científica de la que disponemos. Por ello existe el debate de si realmente estos fármacos son igual de efectivos en la CU que en la EC. La mayoría de las series que han evaluado la respuesta terapéutica de las tiopurinas en la CU cuentan con pocos pacientes, dosis inadecuadas y variables de resultado ambiguas. Sin embargo, hay estudios publicados que sugieren que la AZA es al menos tan efectiva en el tratamiento de la CU como en la EC¹¹¹. Uno de los objetivos del presente estudio es explorar este punto, intentando demostrar que los fármacos tiopurínicos son, al menos, tan eficaces en la CU como en la EC.

AZA y MP han demostrado su eficacia en el tratamiento de la EC fistulizante, aunque los estudios en los que se basan estas conclusiones no tenían como objetivo principal evaluar el cierre de las fístulas, ya fueran perianales o enterales^{100, 112, 113}. Los fármacos tiopurínicos también son eficaces en la profilaxis de la recurrencia postquirúrgica^{114, 115}. En caso de utilizar estos fármacos para esta indicación, se recomienda su introducción de forma precoz tras la cirugía, así como valorar asociar metronidazol o tinidazol los tres primeros meses^{116, 117}.

7.4 Mantenimiento del tratamiento

En 1996 se publicó un estudio retrospectivo, no controlado, que apoyaba que el tratamiento con AZA más allá de 4 años potenciaría la toxicidad de éstos fármacos¹¹⁸. Posteriormente, Lemman *et al* publicaron un estudio prospectivo, aleatorizado y doble

ciego de no inferioridad donde se demostró que la suspensión del tratamiento no era equivalente a su mantenimiento para evitar la recidiva de la EC en los pacientes que habían alcanzado una remisión prolongada¹¹⁹. Estos mismos autores observaron que hasta 2 tercios de los pacientes con remisión prolongada bajo tratamiento con azatioprina, recidivaron en los primeros 5 años tras la suspensión del tratamiento. La conclusión de los autores del estudio es que existe un alto riesgo de recidiva si se suspende el tratamiento con AZA, con independencia el tiempo que lleve el paciente con medicación en remisión¹²⁰.

En base a estos datos, y aunque no existe consenso sobre cuánto tiempo debemos mantener la terapia inmunosupresora con los fármacos tiopurínicos, actualmente se recomienda mantenerla de manera indefinida, ya que su suspensión se asocia a un elevado riesgo de recidiva. Uno de los objetivos de nuestro estudio será comprobar la efectividad de estos fármacos a largo plazo en una cohorte de pacientes seguidos con una elevada media de seguimiento.

7.5 Efectos adversos

La mayor limitación para el uso de estos fármacos es la aparición de efectos adversos, tanto a corto como a largo plazo, lo que sucede aproximadamente en el 25% de los casos. La toxicidad del tratamiento puede llevar a la suspensión del mismo en aproximadamente el 15% de los pacientes^{101, 104, 121-126}. No hay datos publicados que demuestren diferencias de tolerancia y seguridad entre AZA y MP a dosis equivalentes.

Los efectos secundarios se pueden dividir en dos grupos, las reacciones adversas dosis-dependientes y las alérgicas. Las reacciones de tipo alérgico son imprevisibles.

Suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento. Están mediadas por mecanismos inmunes y son independientes de la dosis administrada. Las reacciones adversas dosis-dependientes se asocian con la dosis administrada del fármaco y la acumulación de metabolitos de 6-tiaguanina. Por tanto son previsibles mediante la determinación de la actividad de la enzima TPMT. Suelen ocurrir tardíamente, tras meses del inicio del tratamiento^{66, 99}.

7.5.1 Mielotoxicidad

La mielotoxicidad es un efecto secundario dosis-dependiente que puede suceder hasta en el 25% de estos pacientes. Su presentación más frecuente es la leucopenia. Más rara es la aparición de pancitopenia. Puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, por lo que se recomienda una continuada monitorización analítica del hemograma a lo largo del mismo. La incidencia acumulada de mielotoxicidad es del 7%, mientras que la tasa de incidencia por paciente y año de seguimiento es de aproximadamente el 3%, reduciéndose al 1% si sólo consideramos los casos de mielotoxicidad grave¹²⁷. En caso de evidenciarse una leucopenia por debajo de $1.500 \times 10^9/l$ leucocitos, se recomienda la reducción de la dosis del fármaco a la mitad, mientras que si es inferior a $1.000 \times 10^9/l$, se recomienda la suspensión del tratamiento¹⁰⁴.

La mielosupresión aumenta el riesgo de aparición de infecciones asociadas, tanto por bacterias, como por virus oportunistas. No obstante, la mortalidad asociada a una infección secundaria a tratamiento con fármacos tiopurínicos es menor del 0,1%¹⁰⁴.

7.5.2 Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad durante la terapia con AZA/MP tiene una incidencia acumulada del 3% y una tasa de incidencia anual del 1%¹⁰⁴. Puede producirse por tres mecanismos: hipersensibilidad, reacción colestásica idiosincrásica y lesión celular endotelial. El daño hepático ocurre con mayor frecuencia en los primeros meses de tratamiento y puede ser asintomático o manifestarse de forma inespecífica con náuseas, cefalea, astenia o dolor abdominal, que generalmente ceden al reducir la dosis o suspender el fármaco. En ocasiones puede producirse una ictericia colestásica, en cuyo caso se contraindicaría el tratamiento¹²⁸.

7.5.3 Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en pacientes tratados con AZA y MP es de aproximadamente el 3%. Suelen ser cuadros leves, habitualmente ocurren a lo largo del primer mes de tratamiento y los síntomas mejoran rápidamente al suspender la medicación inmunosupresora. Se consideran reacciones independientes de la dosis y no se recomienda reintroducir la medicación ni intentar tratar con MP en los casos secundarios a AZA, o viceversa, ya que suele reaparecer el cuadro¹²⁹.

7.5.4 Intolerancia digestiva

La intolerancia digestiva es uno de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento. Incluye síntomas como náuseas, vómitos y dolor abdominal y, aunque suelen ser leves, pueden provocar la interrupción del tratamiento entre un 10 y un 15% de los pacientes. Estos síntomas suceden precozmente al iniciar el tratamiento y se recomienda el fraccionamiento de la dosis para mejorar su tolerabilidad^{130, 131}. Curiosamente la mitad de los pacientes que suspenden el tratamiento con AZA por

intolerancia digestiva sí toleran la MP. En ocasiones puede aparecer diarrea en relación con el tratamiento, que se suele confundir con un empeoramiento de la EII¹⁰².

7.5.5 *Rash cutáneo*

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se dan en un 2-4% de los pacientes tratados con estos fármacos y suelen cursar con rash, fiebre, astenia o artralgias. Suelen ser idiosincrásicas, ocurrir en las primeras semanas de tratamiento y ceden al retirar el fármaco^{131, 132}.

7.5.6 *Neoplasias*

En algunos estudios se ha descrito un importante aumento del riesgo relativo en la incidencia de linfoma no Hodgkin en los pacientes bajo tratamiento con AZA o MP frente a la población general. Sin embargo, este aumento de incidencia traducido en términos de riesgo absoluto apenas tiene relevancia clínica y no se considera una contraindicación del tratamiento. Por otra parte, los pacientes que toman fármacos tiopurínicos generan metabolitos mutagénicos cuando son expuestos a la radiación ultravioleta. Este efecto explicaría el mayor riesgo de desarrollar tumores cutáneos como el carcinoma basocelular o el escamoso. Ambos riesgos son mayores en pacientes de edad avanzada¹⁰².

7.6 Seguridad durante el embarazo y la lactancia

Respecto el uso de estos fármacos durante el embarazo no se ha demostrado que tenga efectos deletéreos sobre el feto ni en series de casos ni en estudios retrospectivos. A día de hoy, con la evidencia disponible, se recomienda mantener el tratamiento con estos fármacos durante el embarazo, ya que su retirada puede conllevar la reactivación

de la EII y en ese caso producir complicaciones en el desarrollo del feto o incrementar el riesgo de aborto.

Actualmente no se recomienda la suspensión del tratamiento con tiopurinas durante la lactancia materna. Estudios recientes han demostrado que las concentraciones del fármaco halladas en la leche materna son inferiores al 1% de las concentraciones séricas de las pacientes, además de no detectarse complicaciones en los niños que han recibido lactancia materna de madres tratadas¹³³.

III. OBJETIVOS

1. Objetivo principal:

- Evaluar la efectividad inicial y a largo plazo de los fármacos tiopurínicos en el tratamiento de la EII.

2. Objetivos secundarios:

- Identificar factores predictivos de efectividad inicial del tratamiento con fármacos tiopurínicos en pacientes con EII.
- Conocer los factores predictivos del mantenimiento de la remisión a largo plazo en pacientes con EII en tratamiento con fármacos tiopurínicos.
- Evaluar la seguridad del tratamiento con fármacos tiopurínicos en los pacientes con EII.

3. Hipótesis:

El mantenimiento del tratamiento con fármacos tiopurínicos en la EII es eficaz en el mantenimiento de la respuesta a largo plazo.

IV. MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo realizado en una unidad de referencia de EII.

2. Población del estudio

Se incluyeron pacientes consecutivos diagnosticados de EC o de CU desde julio de 1978 hasta enero de 2010 y seguidos en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa.

3. Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes:

- Mayores de 18 años.
- Diagnosticados de EC o CU mediante los criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos admitidos internacionalmente (criterios de Lennard-Jones).
- Que hubieran recibido tratamiento con fármacos tiopurínicos por la EII en cualquier momento del seguimiento.

4. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con EII que hubieran recibido tratamiento con fármacos tiopurínicos por otro motivo distinto a la EII y aquéllos que comenzaron el tratamiento de manera concomitante con fármacos anti-TNF α .

5. Obtención de los datos.

Se diseñó un cuaderno de recogida de datos (**anexo 1**) donde se registraron las variables demográficas más relevantes (edad, sexo, fecha de nacimiento, tabaquismo) y aquellas relacionadas con la enfermedad (edad al diagnóstico, tiempo de evolución,

afectación, patrón de la enfermedad, manifestaciones extraintestinales, complicaciones), tratamientos (tipo de inmunomoduladores, indicación de tratamiento, dosis, fecha de inicio, fecha de retirada, efectos adversos, tratamientos biológicos) y cirugía. Los datos del cuaderno se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas.

6. Variables y definiciones.

6.1 Datos demográficos.

Se recogieron los siguientes datos de los pacientes: fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, sexo, tabaquismo y fecha de la última visita a la consulta.

6.2 Características de la EII.

6.2.1 Tipo de EII.

Hace referencia a la EC, la CU o la colitis indeterminada y a si se ha producido cambio en el diagnóstico.

6.2.2 Localización y extensión de la EII.

Se clasificó a los pacientes utilizando la Clasificación de Montreal, según el comportamiento y la extensión de su enfermedad. La CU se subdividió en función de la extensión (E) en: proctitis (E1), colitis izquierda (E2) y colitis extensa o pancolitis (E3). La EC se dividió según la edad al diagnóstico (A1 si ≤ 16 años, A2 de 17 a 40 años y A3 si > 40 años), la localización (L1: ileon terminal, L2: colon, L3: ileocólica y L4: tracto digestivo alto) y el patrón clínico (B1: inflamatorio, B2: estenosante o B3: fistulizante), diferenciándolos según tuvieran o no afectación perianal (p).

6.2.3 Manifestaciones extraintestinales.

Se incluyeron las manifestaciones extraintestinales oftalmológicas, reumatológicas, dermatológicas y hepatobiliares de la EII.

6.2.4 Complicaciones.

Se recogieron las complicaciones relacionadas con la EII (megacolon, hemorragia, perforación, absceso) desarrolladas previamente al inicio del tratamiento con tiopurinas. Las complicaciones desarrolladas durante el tratamiento con estos fármacos fueron consideradas como fracaso al mismo.

6.2.5 Antecedentes de cirugías previas.

Se registraron datos sobre el antecedente de cirugías abdominales que se realizaron a los pacientes por causa de alguna complicación de la EII, indicándose la fecha de la cirugía, la indicación de la misma y el tipo de cirugía.

6.3 Datos acerca del tratamiento.

6.3.1 Aminosalicilatos

Se obtuvieron los datos referentes acerca de si los pacientes habían consumido este tipo de fármacos y su posología (oral o tópico).

6.3.2 Corticoides

Se objetivó si los pacientes habían consumido este tipo de fármacos y la respuesta al tratamiento. También se evaluó si los pacientes habían presentado corticodependencia o corticorresistencia al tratamiento con corticoides.

La **respuesta** al tratamiento se definió como la ausencia de actividad clínica de la enfermedad. En el caso de los pacientes con EC luminal se definió como el descenso de 4 o más puntos en el índice de Harvey-Bradshaw (tabla 5)¹³⁴. En el caso de los pacientes con CU se definió como un descenso de 3 o más puntos en el índice parcial de Mayo (tabla 6)¹³⁵.

Se definió la **corticodependencia** como la imposibilidad de reducir la prednisolona u otro corticoide equivalente por debajo de 10 mg/día, o la budesonida por debajo de 3 mg/día, así como la recidiva de la EII en los 3 meses siguientes a la suspensión de los corticoides³⁷.

Se definió la **corticorresistencia** como la ausencia de respuesta a la persistencia de actividad después de utilizar prednisolona o un equivalente a la dosis de al menos 0,75 mg/kg/día durante 4 semanas³⁷.

6.3.3 Tiopurinas

Para evaluar la eficacia de los fármacos tiopurínicos se registraron los datos acerca de la indicación del tratamiento, el fármaco utilizado (AZA o MP), la fecha de inicio del consumo, los efectos adversos y si el fármaco se suspendió por este motivo, por falta de eficacia o bien continuaba tomándolo en la última visita de seguimiento. Se obtuvo el mismo tipo de información en el caso de que se indicara un tratamiento con un segundo fármaco tiopurínico (sustitución de AZA por MP o viceversa). La evaluación de la eficacia del tratamiento se explicará con más detalle en el siguiente apartado, así como las definiciones de los efectos adversos.

6.3.4 Metotrexato y otros inmunomoduladores

En este apartado se reunió la información acerca de los pacientes que precisaron tratamiento con metotrexato u otros inmunomoduladores (tacrolimus, etc.) tras haber suspendido el tratamiento con tiopurínicos.

6.3.5 Aféresis

Se registró si los pacientes habían necesitado someterse a este tipo de tratamiento.

6.3.6 Biológicos

En este apartado se incluyó la información acerca de los pacientes que precisaron tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF α . Se obtuvieron los datos acerca de la fecha de inicio de consumo del fármaco, su indicación, el tipo de fármaco, si se precisó un aumento de dosis y la fecha del mismo, los efectos adversos relacionados con el fármaco y la respuesta al tratamiento.

6.4 Evaluación de la respuesta terapéutica.

6.4.1 Definición de respuesta terapéutica

La respuesta terapéutica se evaluó por los dos médicos responsables de la Unidad de EII. Para ello utilizaron índices de actividad clínicos, el de Harvey-Bradshaw (tabla 5) para la EC luminal, el *Fistula Drainage Assessment Measure*¹³⁶ para la EC fistulizante perianal y el índice parcial de Mayo (tabla 6) para la CU.

Tabla 5. Índice de Harvey – Bradshaw para la enfermedad de Crohn

Parámetro	Puntuación
1. Estado general	
a. Muy bueno	0
b. Regular	1
c. Malo	2
d. Muy malo	3
e. “Terrible”	4
2. Dolor abdominal	
a. No	0
b. Ligero	1
c. Moderado	2
d. Intenso	3
3. Número de deposiciones líquidas diarias	
4. Dolor abdominal	
a. No	0
b. Dudosa	1
c. Definida	2
d. Definida y dolorosa	3
5. Otros síntomas asociados (un punto por cada complicación)	
a. Artritis	
b. Uveítis	
c. Eritema nodoso/pioderma/aftas bucales	
d. Fístula/fisura/absceso perianal	
e. Otras fístulas	

Actividad	Suma
Leve	< 6
Moderada	6- 12
Grave	> 12

Tabla 6. Índice clínico de Mayo para la colitis ulcerosa

Parámetro	Puntuación
1. Número de deposiciones	
a. Normales	0
b. 1 ó 2 más de las habituales	1
c. 3 ó 4 más de las habituales	2
d. 5 ó 6 más de las habituales	3
2. Sangrado rectal	
a. No se observa sangre	0
b. Restos de sangre en menos del 50%	1
c. Restos de sangre en más del 50%	2
d. Rectorragia	3
3. Valoración del médico de la actividad	
a. Normal	0
b. Leve	1
c. Moderada	2
d. Grave	3

Actividad	Suma
Leve	2 – 3
Moderada	4 – 5
Grave	6 – 9

Se procedió a un análisis de los datos por intención de tratar y posteriormente a un análisis por protocolo (véase apartado de definiciones más adelante). En ambos casos se analizaron todos los pacientes con EII y en función del diagnóstico de EC o CU. Se analizó la respuesta al año de tratamiento y a largo plazo.

Definición de respuesta: en el caso de los pacientes con CU se definió como un descenso de 3 o más puntos en el índice parcial de Mayo¹³⁵. En el caso de los pacientes con EC luminal se definió como el descenso de 4 o más puntos en el índice de Harvey-Bradshaw¹³⁴; y en el caso de los pacientes con EC perianal como la reducción de al menos el 50% en el número de orificios fistulosos externos con drenaje¹³⁶, definiendo el cierre de la fístula como ausencia de drenaje a través del orificio fistuloso con la compresión suave. En el caso de los pacientes con EC y CU que recibieron el fármaco con la indicación de “mantenimiento de la remisión” se consideró respuesta clínica al tratamiento la ausencia de actividad de la enfermedad durante el seguimiento.

6.4.2 Análisis a los 12 meses de seguimiento

Como se ha explicado previamente, las tiopurinas son fármacos con un inicio de acción lento, con un tiempo medio de respuesta terapéutica de 3 meses, y en un 20% de los casos de hasta 4-6 meses¹²³. Hasta que transcurre este período de tiempo el fármaco no comienza a conseguir el efecto terapéutico óptimo que esperamos de él. Por este motivo consideramos que evaluar la respuesta clínica a los 12 meses es un buen punto de partida para comprobar su efectividad a corto plazo.

En la evaluación de la respuesta al tratamiento mediante el **análisis por intención de tratar** se incluyeron todos los pacientes incluidos en el estudio. Se definió

como *fracaso* la suspensión del tratamiento por efectos adversos o la aparición de un brote de actividad de la enfermedad, definida por un aumento de al menos 3 puntos en el índice parcial de Mayo en los pacientes con CU, de al menos 4 puntos en el de Harvey-Bradshaw en los pacientes con EC luminal y el cierre de menos del 50% de los orificios fistulosos en el caso de los pacientes con EC perianal. Tan sólo se excluyeron de este análisis a los pacientes que no habían completado 12 meses de tratamiento con tiopurinas, pero tampoco lo habían suspendido (por fracaso terapéutico o efecto adverso).

En el **análisis por protocolo** al año de seguimiento se consideraron tan sólo a aquellos pacientes que completaron al menos cuatro meses de tratamiento (tiempo que se considera necesario para que los tiopurínicos hagan efecto), sin incluir aquellos que abandonaron el fármaco por efectos adversos.

6.4.3 Análisis a largo plazo

Bajo la premisa de que los fármacos tiopurínicos, si son bien tolerados, suelen ser eficaces a largo plazo, proponemos evaluar la respuesta terapéutica en este grupo de pacientes, en los que al menos completaron 12 meses de tratamiento.

En el **análisis por intención de tratar** a largo plazo se incluyeron todos los pacientes que completaron al menos 12 meses de tratamiento. Se definió el *fracaso* del tratamiento como la suspensión del fármaco por efectos adversos o por la aparición de actividad de la enfermedad (descrita previamente por el aumento de puntuación en los distintos índices clínicos). Se analizó el tiempo total de tratamiento, desde el inicio del

consumo del fármaco hasta su suspensión (por fracaso terapéutico o efecto adverso) o hasta la fecha de la última visita en el caso de que siga en tratamiento.

En el **análisis por protocolo** a largo plazo se tuvieron en consideración a aquellos pacientes que al menos cumplieron 12 meses de tratamiento, excluyendo a aquellos que suspendieron el tratamiento por efectos adversos.

6.4.4 Efectos adversos de los fármacos tiopurínicos

Se definieron los efectos adversos:

- **Alopecia**: pérdida total o parcial de cabello en las regiones que de forma habitual lo tienen.
- **Anemia**: según criterios de la Organización Mundial de la Salud, hemoglobina < 12 g/dl en el caso de las mujeres y hemoglobina < 13 g/dl en el caso de los hombres.
- **Aplasia**: asociación de anemia, leucopenia y trombopenia⁹⁹.
- **Artralgias**: dolor en una o más articulaciones.
- **Hepatotoxicidad**: aumento de la GPT o de la bilirrubina conjugada por lo menos 2 veces el límite superior de la normalidad o un aumento combinado de GOT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total, estando alguno de estos valores dos veces por encima de la normalidad. El aumento de GOT, GPT, fosfatasa alcalina o bilirrubina total entre la normalidad y 2 veces la normalidad, se considera alteración del perfil hepático, pero no se llega a considerar hepatotoxicidad.
- **Infección**: respuesta de características inflamatorias desarrollada por el huésped ante la presencia de microorganismos y/o la invasión tisular por parte de estos.

Se ha de especificar el tipo de infección, así como el microorganismo causante de la misma.

- **Insuficiencia renal**: aumento de la creatinina plasmática 0,5 mg/dl sobre el nivel basal o aumento de la creatinina plasmática de 50% del valor basal o reducción del aclaramiento de creatinina en al menos 50%.
- **Leucopenia**: leucocitos $<1.500/\text{mm}^3$.
- **Mielotoxicidad**: depresión de la médula ósea que puede asociarse con anemia, leucopenia y/o trombopenia.
- **Náuseas y vómitos**: intolerancia alimentaria tras la toma de AZA y/o MP.
- **Neoplasia**: masa anormal de tejido, cuyo crecimiento excede y está descoordinado con el de los tejidos normales¹³⁷. Se recoge la información en cuanto al tipo de neoplasia diagnosticada durante el tratamiento con tiopurínicos.
- **Neumonitis**: inflamación del tejido pulmonar intersticial.
- **Neuropatía**: afección del sistema nervioso periférico que afecta principalmente a la sensibilidad.
- **Pancreatitis aguda**: dolor abdominal acompañado generalmente de náuseas y/o vómitos, asociado a un aumento de amilasa y/o lipasa en sangre.
- **Trombopenia**: plaquetas $<70.000/\text{mm}^3$

7. Análisis estadístico

En las variables cuantitativas se calculó la media y desviación estándar (DE) en aquellas que siguieron una distribución normal, o mediante la mediana y rango intercuartílico en aquellas que no la siguieron. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Se realizó un análisis univariante mediante la comparación de porcentajes con el test de la Chi cuadrado y mediante el test estadístico adecuado en el caso de las variables cuantitativas. Se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria para identificar los factores predictivos de respuesta a corto plazo. La variable dependiente fue la respuesta a los 12 meses de tratamiento, y las variables independientes del modelo máximo fueron: la edad (dicotómica, dividida en categorías por el valor de la mediana), el sexo, el tabaquismo, el diagnóstico de EII (CU o EC), la edad al diagnóstico (dicotómica, dividida en categorías por el valor de la mediana), el tiempo de evolución de la enfermedad (dicotómica, dividida en categorías por el valor de la mediana) y el fármaco inmunosupresor utilizado (AZA o MP).

Se estimó el porcentaje de pacientes con respuesta a largo plazo mediante las curvas de Kaplan-Meier. La comparación de las diferencias entre las curvas se realizó con el test de Log-Rank. Los factores predictivos de mantenimiento de respuesta a largo plazo se evaluaron mediante la regresión de Cox.

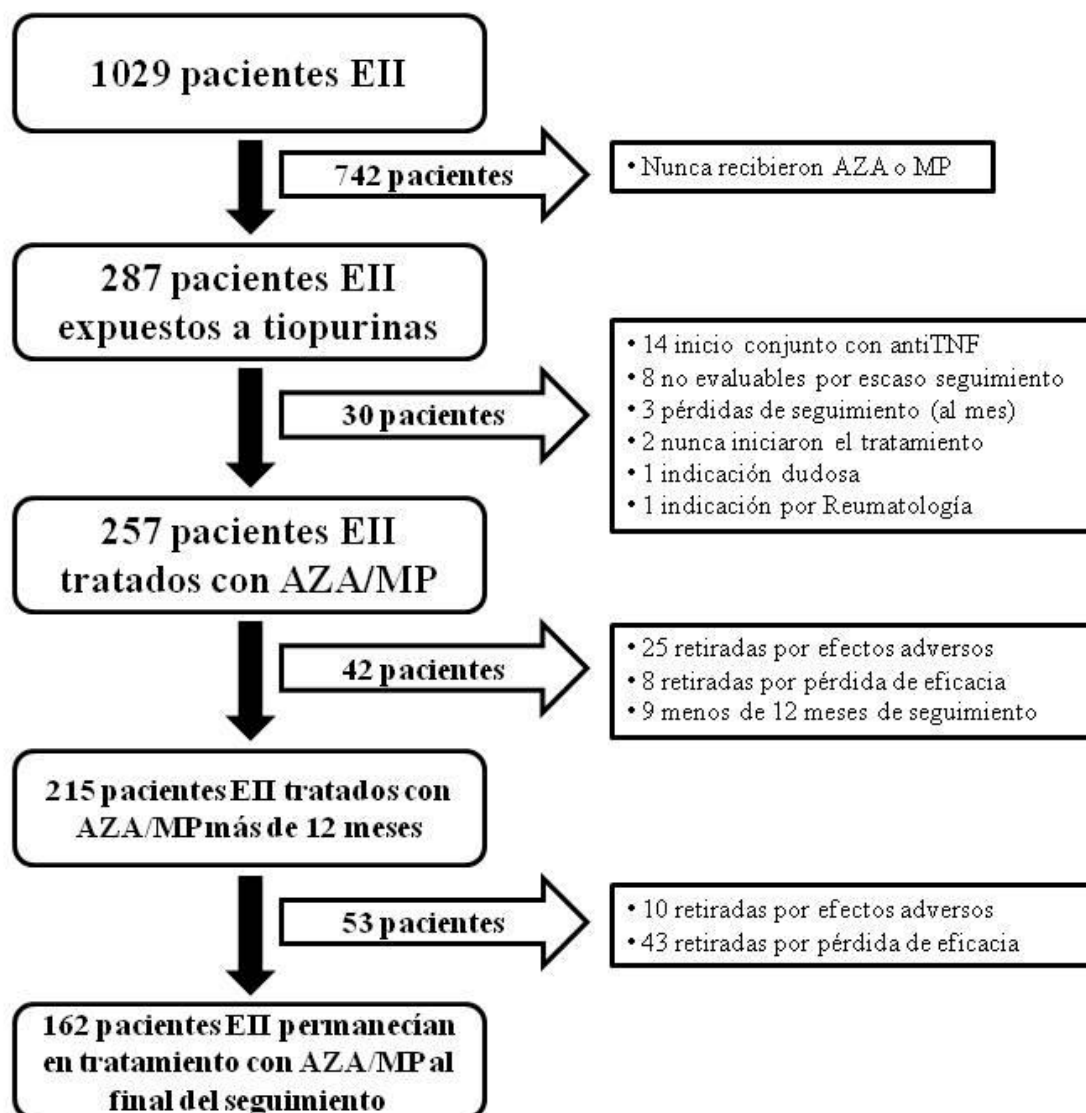
La significación estadística se consideró con un valor de $p < 0,05$.

V. RESULTADOS

1. Características generales de la población.

De los 1.029 pacientes en seguimiento en la Unidad de EII a finales de enero de 2010, se identificaron 287 que habían estado en tratamiento con fármacos tiopurínicos. Se excluyeron 30 pacientes por diversos motivos mostrados en la figura 2.

Figura 2. Diagrama de flujo que describe el seguimiento de los pacientes del estudio.



EII: enfermedad inflamatoria intestinal; AZA: azatioprina; MP: mercaptopurina

Finalmente se incluyeron para el análisis 257 pacientes, 194 con EC (75%) y 63 con CU (25%). De ellos, 215 pacientes recibieron tratamiento con fármacos tiopurínicos durante al menos 12 meses. El tiempo medio de seguimiento fue de 56 meses (DE 44, mediana 48, rango 1-224). Las características demográficas de los pacientes incluidos se detallan la tabla 7.

Tabla 7. Características demográficas de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Media de edad (desviación estándar)	43,9 (14) Mediana 42 Rango 15-89
Edad al diagnóstico (desviación estándar)	33,6 (14) Mediana 30 Rango 9-81
Sexo (%)	
Hombres	128 (49,8)
Mujeres	129 (50,2)
Tabaquismo (%)	
Fumadores	64 (24,9)
No fumadores	164 (63,8)
Exfumadores	24 (9,3)
Complicaciones (%)	18 (7)
Previas al inicio de tratamiento	14
Posteriores al inicio de tratamiento	4
Manifestaciones extraintestinales (%)	41 (16)
Años de evolución de enfermedad hasta inicio tratamiento inmunomodulador (mediana)	4,4 (5,9) Mediana 2 Rango 0-30
Corticodependientes (%)	93 (36,2)
Corticorresistentes (%)	5 (1,9)
Cirugía (%)	80 (30,1)
Antes del inmunomodulador	70
Después del inmunomodulador	10
Tratamiento con biológicos (%)	61 (23,7)
Infliximab	44
Adalimumab	17
Antes del inmunomodulador	13
Después del inmunomodulador	48
Número de inmunosupresores (%)	
Sólo azatioprina o mercaptopurina	241 (93,8)
Sustitución azatioprina por mercaptopurina	4 (1,6)
Azatioprina y/o mercaptopurina y metotrexato	12 (4,7)
Primer tratamiento inmunomodulador (%)	
Azatioprina	211 (82,1)
Mercaptopurina	46 (17,9)
Indicación tratamiento inmunomodulador (%)	
Inducción remisión	18 (7)
Mantenimiento remisión	190 (73,9)
Profilaxis recurrencia postquirúrgica	11 (4,3)
Enfermedad fistulizante	38 (14,8)

De los 257 pacientes incluidos en el análisis, el 67% (171 pacientes) seguía presentando respuesta terapéutica al final del seguimiento. El 20% (51 pacientes) de la muestra precisó intervenciones terapéuticas por mal control de la enfermedad: en 35 pacientes hubo que añadir tratamiento con fármacos anti-TNF para el control de la enfermedad, 10 pacientes necesitaron cirugía y 6 pacientes presentaron brotes graves de la enfermedad durante el tratamiento con fármacos tiopurínicos. En un 14% de la muestra (35 pacientes) hubo que suspender el tratamiento por el desarrollo de efectos adversos.

Seis pacientes decidieron suspender voluntariamente el tratamiento con AZA o MP estando en remisión clínica. El seguimiento de estos pacientes a efectos de eficacia se evaluó hasta el momento de su suspensión. Aunque no se ha incluido en el análisis, la evolución de dichos pacientes tras la suspensión del tratamiento se resume en la tabla 8.

Tabla 8. Pacientes que decidieron suspender voluntariamente el tratamiento con tiopurinas.

<i>Sexo</i>	<i>Edad suspensión</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Dosis</i>	<i>Fecha inicio</i>	<i>Fecha suspensión</i>	<i>Tiempo de tratamiento</i>	<i>Evolución</i>
Hombre	32	EC A2L3B2	AZA	200 mg	15/05/05	15/12/08	43 meses	Ingreso por brote en enero 2009
Hombre	38	EC A2L2B1	AZA	150 mg	14/07/03	16/02/04	7 meses	Cirugía por estenosis íleon terminal septiembre 2009
Hombre	31	EC A2L2B1	MP	75 mg	15/01/98	19/12/06	107 meses	Remisión
Hombre	39	EC A2L3B1	AZA	50 mg	15/07/98	01/04/08	117 meses	Remisión
Mujer	53	EC A2L2B1	MP	75 mg	12/01/96	30/01/00	48 meses	Remisión
Hombre	25	EC A2L1B1	AZA	150 mg	15/07/03	17/01/07	42 meses	Remisión

EC: enfermedad de Crohn; AZA: azatioprina; MP: mercaptopurina

2. Características generales de los pacientes con EC.

La distribución de los 194 pacientes con EC en nuestra muestra según la Clasificación de Montreal se detalla en la tabla 9.

Tabla 9. Distribución de los pacientes con enfermedad de Crohn según la Clasificación de Montreal.

Edad	A1 ≤ 16 años	15 (7,7%)
	A2 17 - 40 años	140 (72,2%)
	A3 > 40 años	39 (20,1%)
Localización	L1 Ileon terminal	58 (30,1%)
	L2 Colon	26 (13,5%)
	L3 Ileocólica	103 (53,4%)
	L4 Tracto digestivo superior	6 (2,3%)
Comportamiento	B1 Inflamatorio	99 (51%)
	B2 Estenosante	44 (22,7%)
	B3 Fistulizante	51 (26,3%)

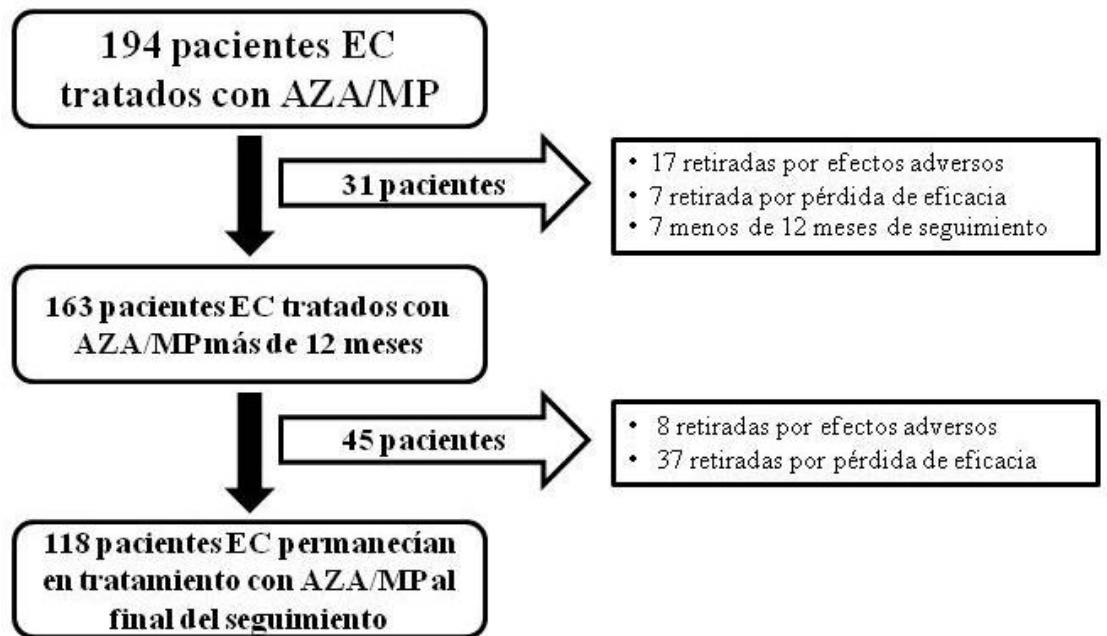
De los 194 pacientes con EC, el 19% (36 pacientes) presentaron enfermedad perianal. De éstos, un 16% desarrollaron fístulas, un 5% desarrollaron abscesos y tan sólo un 1% estenosis. El tiempo medio de seguimiento fue de 56 meses (DE 43, mediana 49, rango 1-224). Las características demográficas de los pacientes con EC se describen en la tabla 10.

Del total de pacientes con EC, 163 completaron al menos 12 meses de tratamiento con tiopurinas y, de ellos, 118 permanecían en tratamiento al final del seguimiento (figura 3). Otros 7 pacientes permanecían en tratamiento al final del seguimiento, pero sin haber completado 12 meses.

Tabla 10. Características demográficas de los pacientes con enfermedad de Crohn.

Media de edad (desviación estándar)	41,7 (13,1) Mediana 40 Rango 15-79
Edad al diagnóstico (desviación estándar)	31,1 (12,9) Mediana 27,9 Rango 9-76
Sexo (%)	
Hombres	93 (47,9)
Mujeres	101 (52,1)
Tabaquismo (%)	
Fumadores	61 (31,4)
No fumadores	113 (58,2)
Exfumadores	16 (8,2)
Complicaciones (%)	18 (9,3)
Manifestaciones extraintestinales (%)	36 (18,6)
Años de evolución de enfermedad hasta inicio tratamiento inmunomodulador (mediana)	4,5 (5,9) Mediana 2 Rango 0-29
Corticodependientes (%)	69 (35,6)
Corticorresistentes (%)	3 (1,5)
Cirugía (%)	69 (35,6)
Antes del inmunomodulador	61
Después del inmunomodulador	8
Tratamiento con biológicos (%)	50 (25,8)
Infliximab	35
Adalimumab	15
Antes del inmunomodulador	16
Después del inmunomodulador	34
Número de inmunosupresores (%)	
Sólo azatioprina o mercaptopurina	179 (92,3)
Sustitución azatioprina por mercaptopurina	11 (5,7)
Azatioprina y/o mercaptopurina y metotrexato	12 (6,2)
Primer tratamiento inmunomodulador (%)	
Azatioprina	159 (82)
Mercaptopurina	35 (18)
Indicación tratamiento inmunomodulador (%)	
Inducción remisión	12 (6,2)
Mantenimiento remisión	133 (68,6)
Profilaxis recurrencia postquirúrgica	11 (5,7)
Enfermedad fistulizante	38 (19,6)

Figura 3. Diagrama de flujo que describe el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Crohn.



EC: enfermedad de Crohn; AZA: azatioprina; MP: mercaptopurina

3. Características generales de los pacientes con CU.

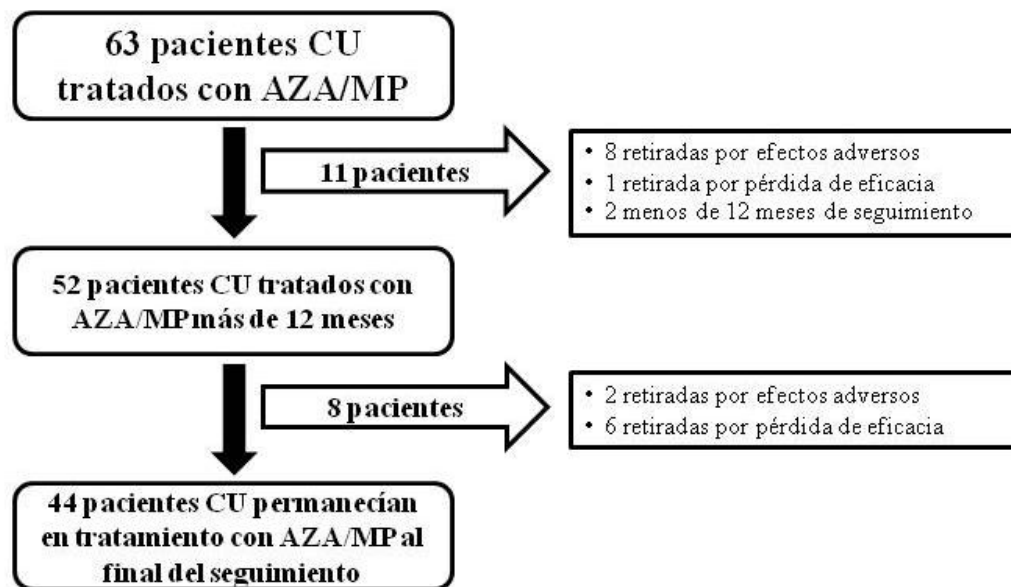
Según la Clasificación de Montreal el 14% de los pacientes con CU presentaban proctitis, un 41% colitis izquierdas y un 44% colitis extensas. El tiempo medio de seguimiento fue de 57 meses (DE 48, mediana 45, rango 1-186). El resto de las características demográficas de estos pacientes se resumen en la tabla 11.

De los 63 pacientes con CU, 52 completaron al menos 12 meses de tratamiento con AZA o MP, y de ellos, 44 permanecían en tratamiento al final del seguimiento (figura 4). Otros 2 pacientes permanecían en tratamiento al final del seguimiento, pero sin haber completado 12 meses de terapia.

Tabla 11. Características demográficas de los pacientes con colitis ulcerosa.

Media de edad (desviación estándar)	50,6 (15,1) Mediana 48 Rango 22 – 89
Edad al diagnóstico (desviación estándar)	41 (15,6) Mediana 38 Rango 15 – 80
Sexo (%)	
Hombres	35 (55,6)
Mujeres	28 (44,4)
Tabaquismo (%)	
Fumadores	3 (4,8)
No fumadores	51 (81)
Exfumadores	8 (12,7)
Complicaciones (%)	0 (0)
Manifestaciones extraintestinales (%)	5 (7,9)
Años de evolución de enfermedad hasta inicio tratamiento inmunomodulador (mediana)	4,1 (5,9) Mediana 2 Rango 0 – 30
Corticodependientes (%)	24 (38,1)
Corticorresistentes (%)	2 (3,2)
Cirugía (%)	11 (17,5)
Antes del inmunomodulador	10
Después del inmunomodulador	1
Tratamiento con biológicos (%)	11 (17,5)
Infliximab	9
Adalimumab	2
Antes del inmunomodulador	4
Después del inmunomodulador	7
Número de inmunosupresores (%)	
Sólo azatioprina o mercaptopurina	61 (96,8)
Sustitución azatioprina por mercaptopurina	2 (3,2)
Azatioprina y/o mercaptopurina y metotrexato	0 (0)
Primer tratamiento inmunomodulador (%)	
Azatioprina	52 (82,5)
Mercaptopurina	11 (17,5)
Indicación tratamiento inmunomodulador (%)	
Inducción remisión	6 (9,5)
Mantenimiento remisión	57 (90,5)

Figura 4. Diagrama de flujo que describe el seguimiento de los pacientes con colitis ulcerosa.



CU: colitis ulcerosa; AZA: azatioprina; MP: mercaptopurina

4. Respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento

4.1 Respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento de los pacientes con EII

Según el **análisis por intención de tratar**, de los 248 pacientes evaluados (el total de la muestra, excepto 9 pacientes que no habían completado 12 meses de tratamiento al final del seguimiento) un 87% mostraron respuesta clínica.

En el **análisis por protocolo** se evaluaron 232 pacientes (el total de la muestra, excepto 25 pacientes que suspendieron el tratamiento por efectos adversos). Obtuvieron respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento 224 pacientes (97%).

4.2 Respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento de los pacientes con EC

Dentro de los pacientes con EC, en el **análisis por intención de tratar**, 164 (88%) de los 187 pacientes evaluados (el total de la muestra, excepto 7 pacientes que no habían completado 12 meses de tratamiento al final del seguimiento) presentaron respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento.

En el **análisis por protocolo**, de los 177 pacientes evaluados (que habían completado un año de tratamiento y no habían sufrido efectos adversos) un 96% obtuvieron respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento.

4.3 Respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento de los pacientes con CU

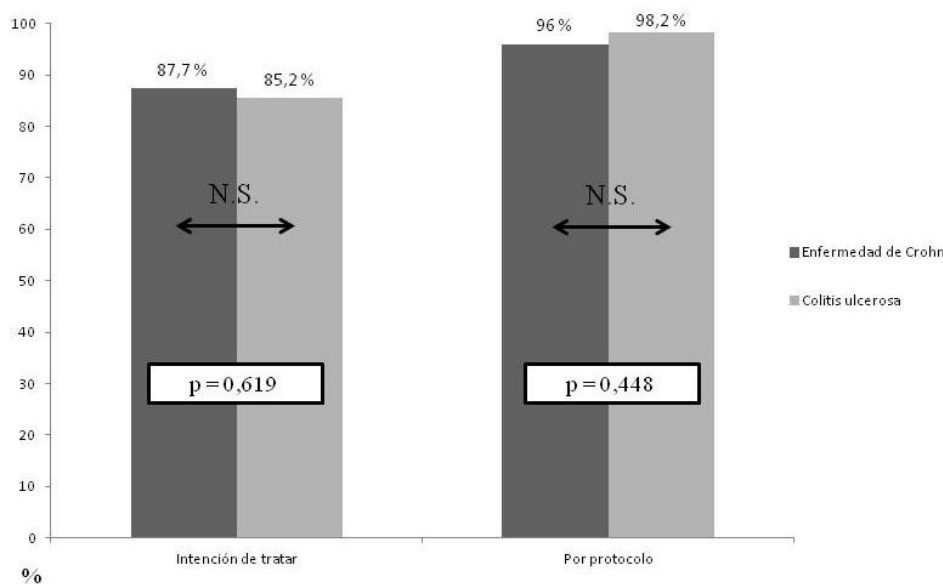
De los 61 pacientes con CU incluidos en el **análisis por intención de tratar** (el total de la muestra, excepto 2 pacientes que no habían completado 12 meses de tratamiento al final del seguimiento) un 85% presentaron respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento.

Según el **análisis por protocolo**, de los 55 pacientes evaluados (se excluyeron 8 pacientes del análisis por haber suspendido el tratamiento por efectos adversos) un 98% presentaron respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento.

4.4 Diferencias en la respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento entre los pacientes con EC y CU

Al comparar la respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento entre los pacientes con EC y CU (figura 5) no encontramos diferencias estadísticamente significativas ni en el análisis por **intención de tratar** ($p=0,62$) ni en el análisis **por protocolo** ($p=0,45$).

Figura 5. Tasas de respuesta los a 12 meses de tratamiento en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.



N.S.: Diferencias estadísticamente no significativas.

5. Factores predictivos de la respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento

5.1 Factores predictivos de la respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento de los pacientes con EII

En el análisis univariante por **intención de tratar** mediante el test de Chi-cuadrado se demostró que ser menor de 42 años era una factor predictivo de respuesta clínica (92% vs. 82%, $p=0,04$). En el análisis **por protocolo** no se encontraron factores predictivos de respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento. En la tabla 12 se resumen los análisis de las variables tras aplicarles el test de Chi-cuadrado.

Tabla 12: Porcentajes de respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento, odds ratio (OR) y significación estadística (p) de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en función de las distintas variables independientes estudiadas en el análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).

Variable independiente	% respuesta ITT	OR (95% IC) ITT	p ITT	% respuesta PP	OR (95% IC PP)	p PP
<u>Sexo</u>						
Hombres	85,5%	1,34 (0,63-2,82)	0,449	94,8%	3,11 (0,61-15,74)	0,15
Mujeres	88,7%			98,3%		
<u>Edad al diagnóstico</u>						
Menos de 30 años	90,6%	0,52 (0,24-1,11)	0,087	96,7%	0,88 (0,21-3,61)	0,862
Más de 30 años	83,3%			96,3%		
<u>Edad</u>						
Menos de 42 años	91,6%	0,45 (0,2-0,99)	0,042	96,6%	0,98 (0,24-4,02)	0,98
Más de 42 años	81,9%			96,5%		
<u>Hábito tabáquico</u>						
No	86,5%	1,25 (0,51-3)	0,623	96,5%	1,02 (0,2-5,21)	0,977
Sí	88,9%			96,6%		
<u>Diagnóstico</u>						
Colitis ulcerosa	85,2%	1,23 (0,54-2,83)	0,619	98,2%	0,45(0,54-3,74)	0,448
Enfermedad de Crohn	87,7%			96%		
<u>Evolución enfermedad</u>						
Menos de 2 años	85,8%	1,28 (0,6-2,73)	0,516	95,2%	2,65 (0,52-13,4-9	0,223
Más de 2 años	88,6%			98,1%		
<u>Fármaco</u>						
Azatioprina	85,6%	2,4 (0,69-8,26)	0,153	96,3%	1,66 (0,2-13,88)	0,635
Mercaptopurina	93,5%			97,7%		
<u>Complicaciones</u>						
No	87%	1,2 (0,26-5,48)	0,814	96,3%	0,96 (0,94-0,99)	0,433
Sí	88,9%			100%		
<u>M. extraintestinales</u>						
No	87,5%	0,81 (0,31-2,11)	0,666	96,4%	1,23 (0,16-10,87)	0,81
Sí	85%			97,2%		

En el análisis multivariante por **intención de tratar** mediante regresión logística binaria, la edad menor de 42 años se confirmó como factor predictivo positivo de respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento (odds ratio 0,44, IC 95% 0,2-1, $p=0,046$). En el análisis multivariante **por protocolo** mediante regresión logística binaria ninguna de las variables fue factor predictivo de respuesta.

5.2 Factores predictivos de la respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento de los pacientes con EC

En los pacientes con EC no se encontraron factores predictivos de repuesta clínica a los 12 meses de tratamiento en el análisis univariante mediante el test de Chi-cuadrado ni en el análisis por **intención de tratar** ni **por protocolo** (tabla 13).

El análisis multivariante mediante regresión logística binaria tampoco halló factores predictivos de respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento ni en el análisis por **intención de tratar** ni **por protocolo**.

Tabla 13: Porcentajes de respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento, odds ratio (OR) y significación estadística (p) de los pacientes con enfermedad de Crohn en función de las variables independientes estudiadas en el análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).

Variable independiente	% respuesta ITT	OR (95% IC) ITT	p ITT	% respuesta PP	OR (95% IC PP)	p PP
<u>Sexo</u>						
Hombres	86,7%	1,2 (0,5-2,88)	0,678	94,2%	2,75 (0,52-14,55)	0,217
Mujeres	88,7%			97,8%		
<u>Edad al diagnóstico</u>						
Menos de 28 años	89,6%	0,69 (0,29-1,68)	0,421	95,7%	1,24 (0,27-5,72)	0,78
Más de 28 años	85,7%			96,5%		
<u>Edad</u>						
Menos de 40 años	90,3%	0,61 (0,25-1,49)	0,278	95,6%	1,3 (0,28-5,99)	0,734
Más de 40 años	85,1%			96,6%		
<u>Hábito tabáquico</u>						
No	87,3%	1,12 (0,44-2,89)	0,811	95,9%	1,16 (0,22-6,2)	0,859
Sí	88,5%			96,4%		
<u>Evolución enfermedad</u>						
Menos de 2 años	84,7%	1,83 (0,74-4,55)	0,189	93,5%	5,72 (0,68-48,57)	0,073
Más de 2 años	91%			98,8%		
<u>Patrón enfermedad</u>						
Inflamatorio	89%	-	0,686	96,6%	-	0,634
Estenosante	84,1%			97,4%		
Fistulizante	88,2%			93,8%		
<u>Enfermedad perianal</u>						
No	87,5%	1,11 (0,35-3,48)	0,862	97,2%	0,29 (0,06-1,39)	0,105
Sí	88,6%			91,2%		
<u>Fármaco</u>						
Azatioprina	86,8%	1,62 (0,45-5,77)	0,456	95,8%	1,39 (0,16-11,96)	0,763
Mercaptopurina	91,4%			97%		
<u>Complicaciones</u>						
No	87,6%	1,13 (0,24-5,29)	0,872	95,7%	0,96 (0,93-0,99)	0,395
Sí	88,9%			100%		
<u>M. extraintestinales</u>						
No	88,2%	0,806 (0,28-2,34)	0,691	95,9%	1,34 (0,16-11,52)	0,79
Sí	85,7%			96,9%		

5.3 Factores predictivos de la respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento de los pacientes con CU

En el análisis univariante por **intención de tratar** mediante el test de Chi cuadrado los pacientes con CU menores de 48 años presentaron mejores tasas de respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento frente a los pacientes mayores de 48 años (97% vs. 74%, $p=0,01$). En el análisis **por protocolo** no se encontraron factores predictivos de repuesta clínica a los 12 meses de tratamiento (tabla 14).

En el análisis multivariante por **intención de tratar** mediante regresión logística binaria, la edad menor de 48 años fue un factor predictivo positivo de respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento (odds ratio 0,09, IC 95% 0,01-0,8, $p=0,03$).

El análisis multivariante mediante regresión logística binaria **por protocolo** no halló factores predictivos de respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento.

Tabla 14: Porcentajes de respuesta clínica a los 12 meses de tratamiento, odds ratio (OR) y significación estadística (p) de los pacientes con colitis ulcerosa en función de las distintas variables independientes estudiadas en el análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).

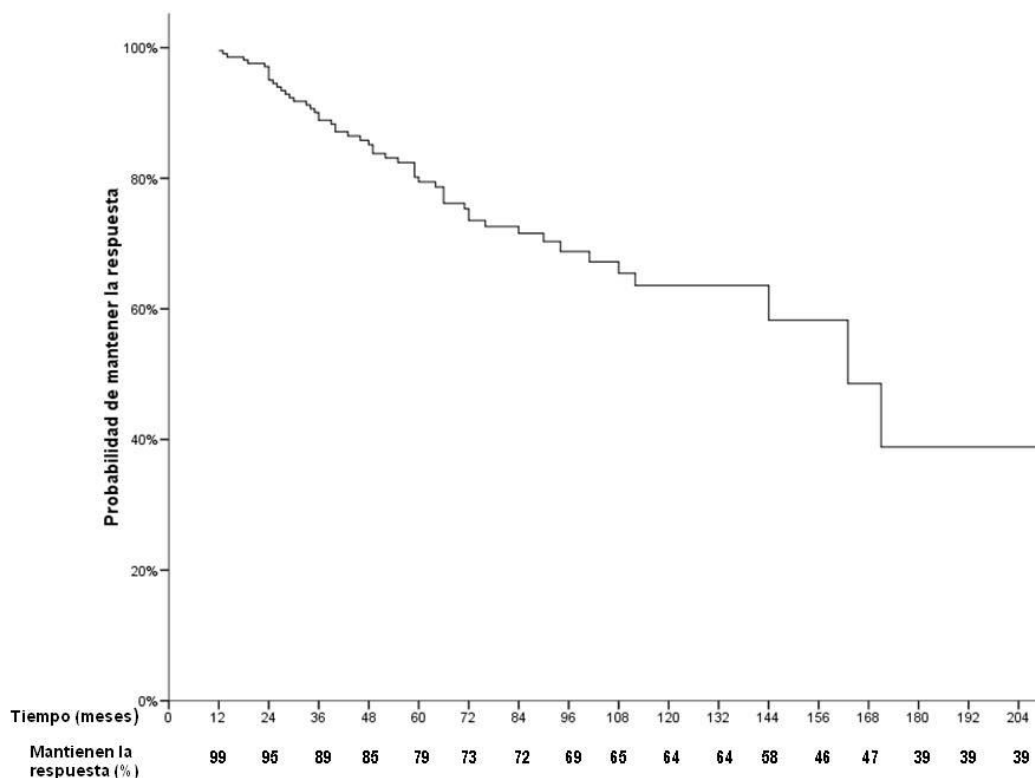
Variable independiente	% respuesta ITT	OR (95% IC) ITT	p ITT	% respuesta PP	OR (95% IC PP)	p PP
<u>Sexo</u>						
Hombres	82,4%	1,71 (0,39-7,6)	0,475	96,7 %	0,97 (0,91-1,03)	0,357
Mujeres	88,9%			100%		
<u>Edad al diagnóstico</u>						
Menos de 38 años	93,9%	0,24 (0,46-1,29)	0,08	100%	1,04 (0,96-1,12)	0,286
Más de 38 años	77,4%			96,5%		
<u>Edad</u>						
Menos de 48 años	96,7%	0,1 (0,01-0,85)	0,013	100%	1,04 (0,96-1,12)	0,269
Más de 48 años	74,2%			96%		
<u>Hábito tabáquico</u>						
No	84,7%	0,85 (0,76-0,94)	0,55	98,1%	0,98 (0,94-1,02)	0,808
Sí	100%			100%		
<u>Evolución enfermedad</u>						
Menos de 2 años	88,9%	0,5 (0,12-2,1)	0,33	100%	1,05 (0,96-1,14)	0,234
Más de 2 años	80,8%			95,7%		
<u>Extensión enfermedad</u>						
E1	87,5%		0,323	88,9%		0,074
E2	92,3%			100%		
E3	77,8%			100%		
<u>Fármaco</u>						
Azatioprina	82%	0,82 (0,72-0,93)	0,127	97,7%	0,98 (0,93-1,02)	0,614
Mercaptopurina	100%			100%		
<u>M. extraintestinales</u>						
No	85,7%	0,67 (0,07-6,75)	0,73	98%	0,98 (0,94-1,02)	0,777
Sí	80%			100%		

6. Respuesta clínica a largo plazo

6.1 Respuesta clínica a largo plazo de los pacientes con EII

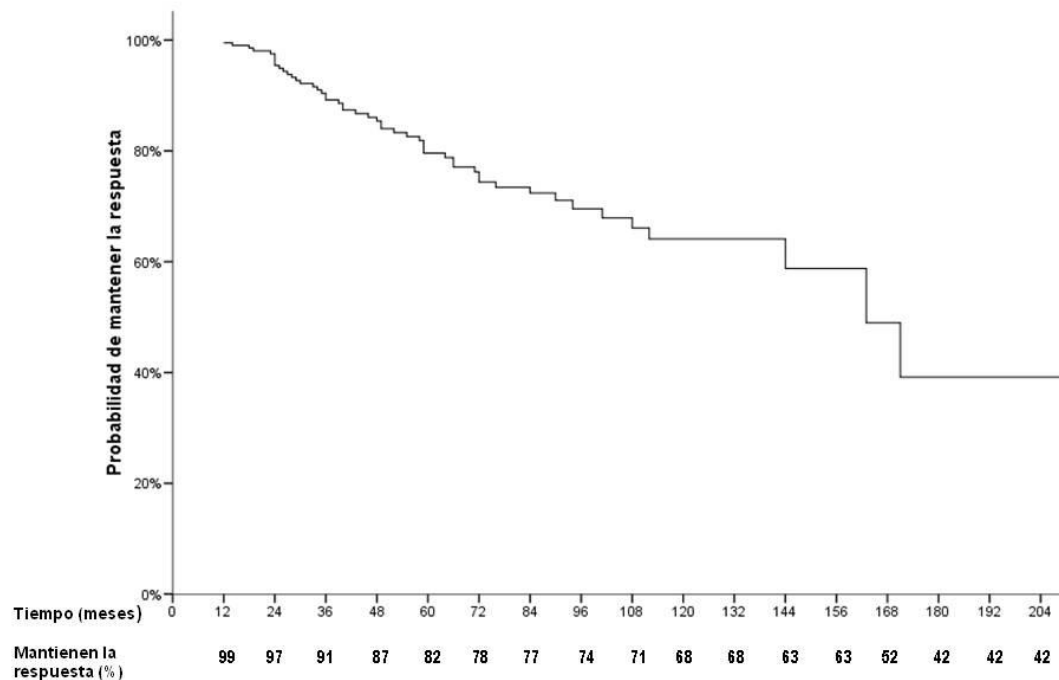
En el **análisis por intención de tratar** se evaluó a los 215 pacientes que completaron al menos un año de tratamiento. La probabilidad de mantenerse libre de recidiva de la enfermedad con el tratamiento inmunosupresor con tiopurinas fue de un 95% (93-97%) a los 24 meses de iniciar el tratamiento, un 89% (87-91%) a los 36 meses, un 85% (82-88%) a los 48 meses y un 79% (76-83%) a los 60 meses. En la figura 6 se representan gráficamente estos resultados.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier. Probabilidad de mantener la respuesta en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que habían completado al menos un año de tratamiento según el análisis por intención de tratar.



En el **análisis por protocolo** se evaluó a los 205 pacientes que completaron al menos un año de tratamiento y que no suspendieron el tratamiento por efectos adversos. La probabilidad de mantenerse libre de recidiva de la enfermedad con el tratamiento inmunosupresor fue de un 97% (96-98%) a los 24 meses de iniciar el tratamiento, un 92% (89-94%) a los 36 meses, un 88% (84-90%) a los 48 meses y un 82% (79-85%) a los 60 meses. En la figura 7 se representan gráficamente estos resultados.

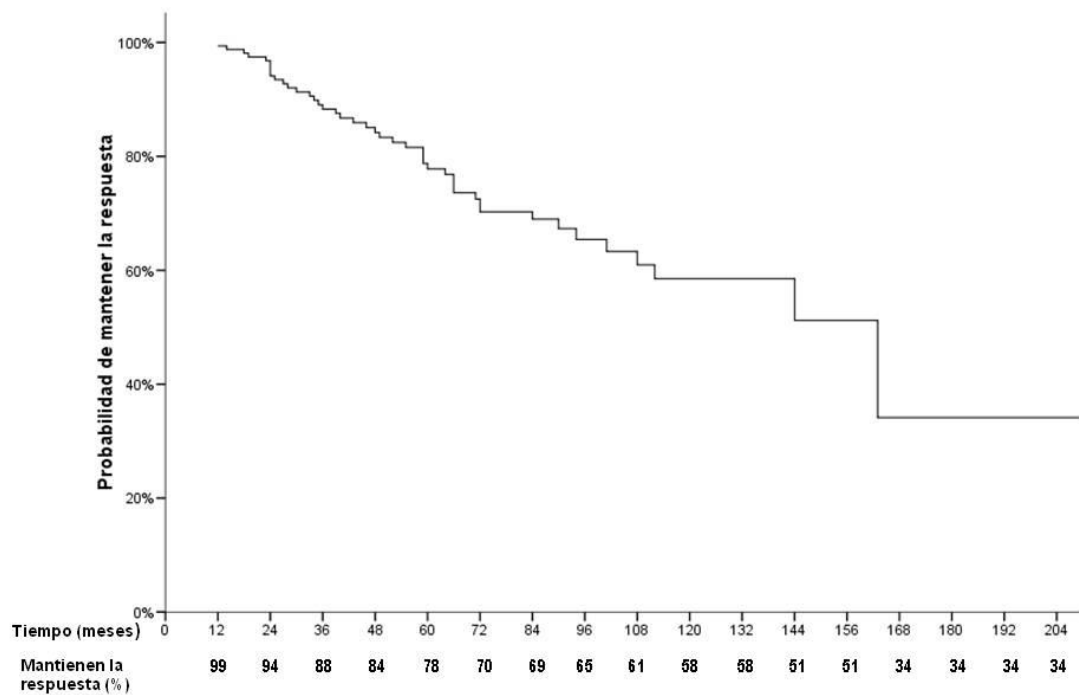
Figura 7. Curva de Kaplan-Meier. Probabilidad de mantener la respuesta en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que habían completado al menos un año de tratamiento según el análisis por protocolo.



6.2 Respuesta clínica a largo plazo de los pacientes con EC

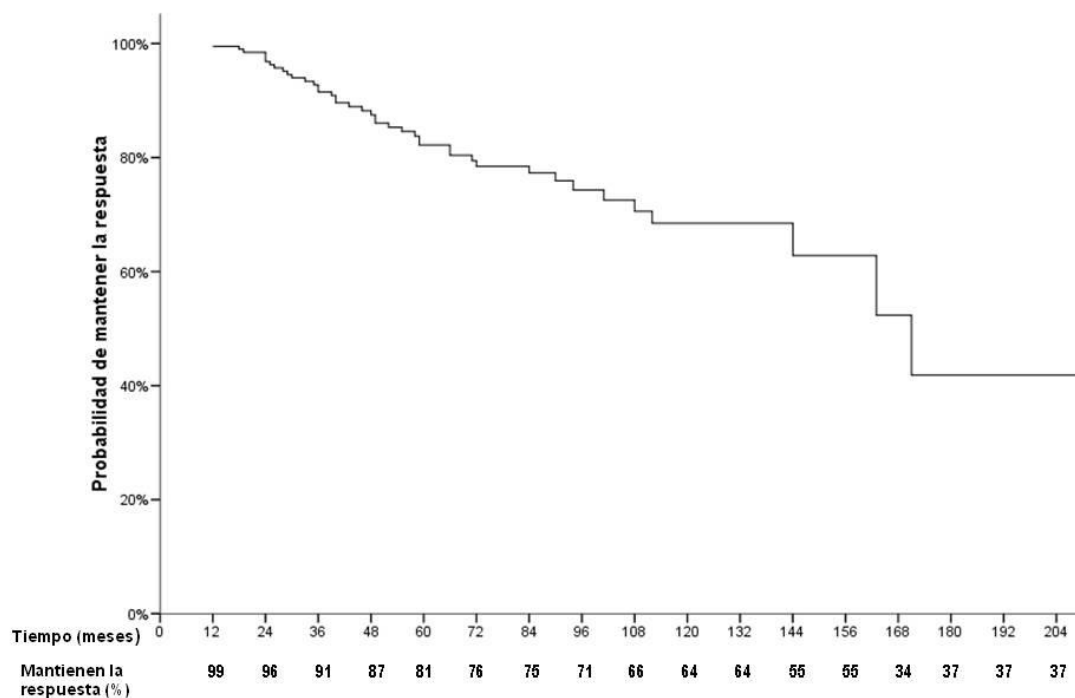
En los 163 pacientes diagnosticados de EC incluidos el **análisis por intención de tratar** la probabilidad de mantenerse libre de recidiva de la enfermedad con el tratamiento inmunosupresor fue de un 94% (92-96%) a los 24 meses de iniciar el tratamiento, un 88% (86-91%) a los 36 meses, un 84% (81-87%) a los 48 meses y un 78% (74-82%) a los 60 meses (figura 8).

Figura 8. Curva de Kaplan-Meier. Probabilidad de mantener la respuesta en los pacientes con enfermedad de Crohn que habían completado al menos un año de tratamiento según el análisis por intención de tratar.



En el **análisis por protocolo** fueron incluidos 155 pacientes, de los cuales un 96% (94-98%) mantenía la respuesta clínica a los 24 meses de iniciar el tratamiento, un 91% (89-94%) a los 36 meses, un 87% (84-90%) a los 48 meses y un 81% (76-85%) a los 60 meses. En la figura 9 se representan gráficamente estos resultados.

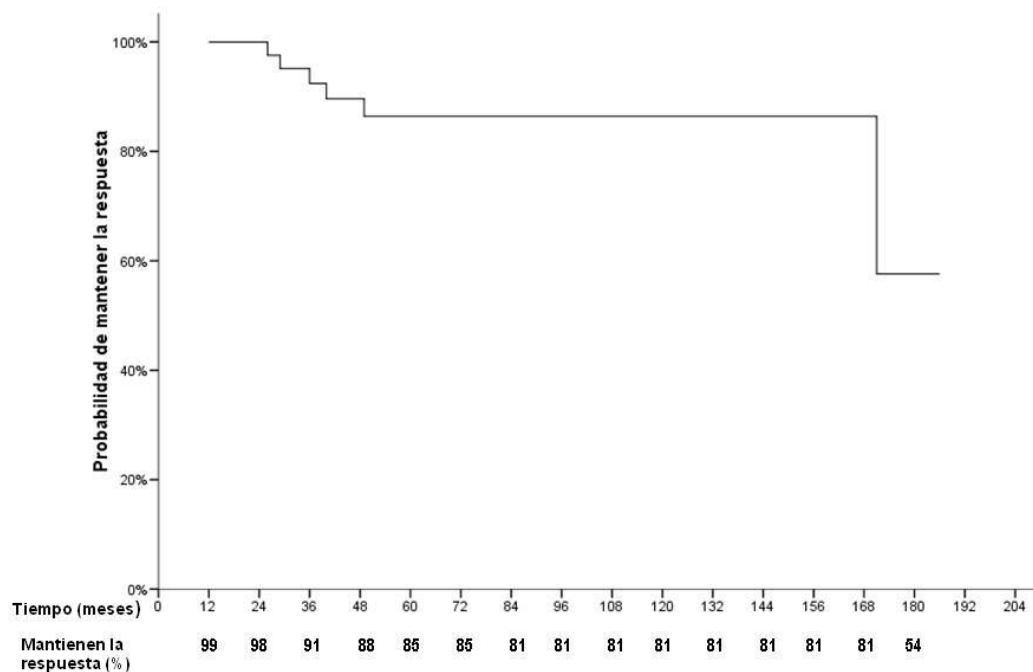
Figura 9. Curva de Kaplan-Meier. Probabilidad de mantener la respuesta en los pacientes con enfermedad de Crohn que habían completado al menos un año de tratamiento según el análisis por protocolo.



6.3 Respuesta clínica a largo plazo de los pacientes con CU

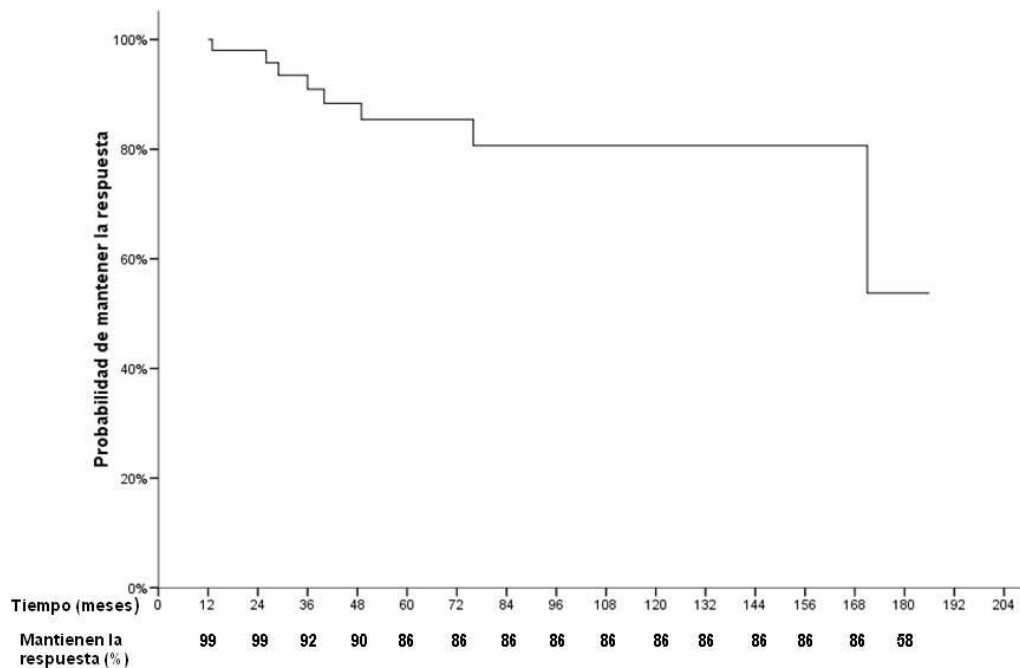
Entre los 63 pacientes con CU, 52 de ellos fueron incluidos en el **análisis por intención de tratar**. Un 98% (96-100%) se mantenía libre de recidiva de la enfermedad tras 24 meses de tratamiento con tiopurinas, un 91% (87-95%) a los 36 meses, un 88% (84-93%) a los 48 meses y un 85% (80-91%) a los 60 meses. En la figura 10 se representan gráficamente estos resultados.

Figura 10. Curva de Kaplan-Meier. Probabilidad de mantener la respuesta en los pacientes con colitis ulcerosa que habían completado al menos un año de tratamiento según el análisis por intención de tratar.



En el **análisis por protocolo** se incluyó a los 50 pacientes que habían completado al menos un año de tratamiento con tiopurinas y que durante el seguimiento no tuvieron que suspender el tratamiento por efectos adversos. La probabilidad de mantenerse libre de recidiva de la enfermedad con el tratamiento inmunosupresor fue de un 99% a los 24 meses de iniciar el tratamiento, un 92% (88-97%) a los 36 meses, un 90% (85-95%) a los 48 meses y un 86% (81-92%) a los 60 meses. En la figura 11 se representan gráficamente estos resultados.

Figura 11. Curva de Kaplan-Meier. Probabilidad de mantener la respuesta en los pacientes con colitis ulcerosa que habían completado al menos un año de tratamiento según el análisis por protocolo.



7. Factores predictivos de la respuesta clínica a largo plazo

7.1 Factores predictivos de la respuesta clínica a largo plazo en los pacientes con EII

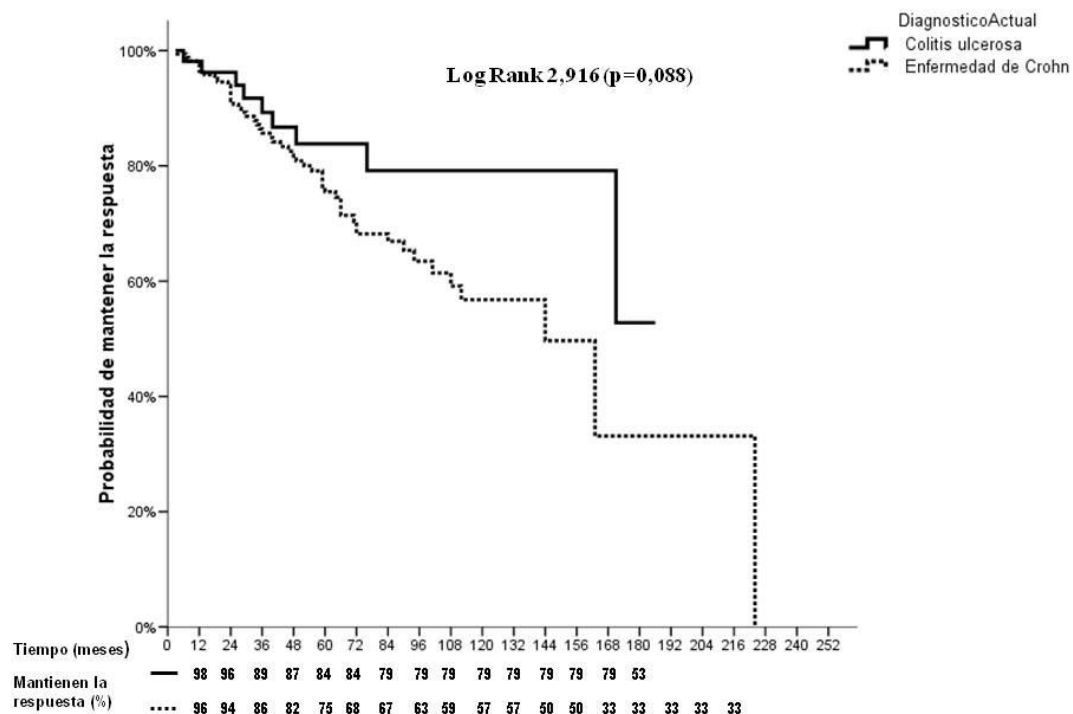
El análisis por **intención de tratar** de los pacientes con EII mediante el test de Log-Rank mostró las diferencias mostradas en la tabla 15.

Tabla 15: Porcentajes de respuesta clínica a los 24, 60 y 120 meses de tratamiento, resultado en el test de Log-Rank y significación estadística (p) de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en función de las distintas variables independientes estudiadas en el análisis por intención de tratar.

Variable independiente	% respuesta 24 meses	% respuesta 60 meses	% respuesta 120 meses	Log-Rank	p
<u>Sexo</u>					
Hombres	95,2%	81,6%	63,7%	0,226	0,634
Mujeres	89,9%	73,2%	60,4%		
<u>Edad al diagnóstico</u>					
Menos de 30 años	92%	80,2%	60%	0,044	0,834
Más de 30 años	93%	73,6%	64,9%		
<u>Edad</u>					
Menos de 42 años	92%	82,1%	59,8%	0,009	0,923
Más de 42 años	89,8%	76,8%	63,1%		
<u>Hábito tabáquico</u>					
No	92,3%	75,8%	61%	0,546	0,46
Sí	92,8%	81,2%	62,9%		
<u>Diagnóstico</u>					
Colitis ulcerosa	96,2%	83,8%	79,2%	2,914	0,088
Enfermedad de Crohn	91,3%	75,5%	56,8%		
<u>Tiempo evolución enfermedad</u>					
Menos de 2 años	93,9%	73,1%	56,7%	1,068	0,302
Más de 2 años	90,8%	81,2%	66,7%		
<u>Fármaco</u>					
Azatioprina	92,3%	76,2%	63,2%	0,418	0,518
Mercaptopurina	93,1%	80,6%	63,3%		
<u>Complicaciones</u>					
No	92,4%	79%	76,5%	11,525	0,001
Sí	92,9%	45,6%	0%		
<u>Manifestaciones extraintestinales</u>					
No	94,2%	77,3%	65,1%	1,397	0,237
Sí	83,3%	76,5%	42,6%		

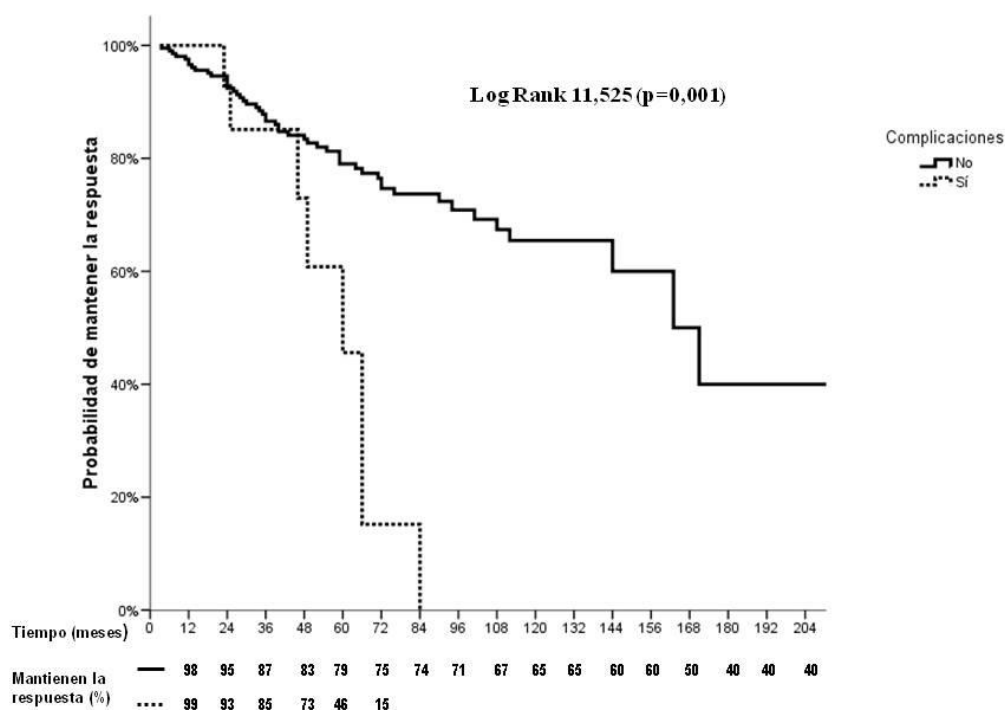
Mediante este análisis por **intención de tratar** no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a largo plazo entre los pacientes con EC y CU. A continuación se representa gráficamente la respuesta a largo plazo en ambos grupos (figura 12).

Figura 12. Comparación de curvas de Kaplan-Meier mediante método de Log-Rank. Probabilidad de mantener la respuesta en los pacientes con el diagnóstico de colitis ulcerosa frente a los pacientes con enfermedad de Crohn según el análisis por intención de tratar.



En este análisis por **intención de tratar** sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a largo plazo entre los pacientes que presentaron complicaciones de la EII antes de comenzar el tratamiento frente a los que no las presentaron (Log-Rank 11,5, p=0,001) (Fig. 13).

Figura 13. Comparación de curvas de Kaplan-Meier mediante método de Log-Rank. Probabilidad de mantener la respuesta en los pacientes que habían presentado complicaciones frente a los que no las habían presentado según el análisis por intención de tratar.



En el análisis multivariante por **intención de tratar** mediante la regresión de Cox, se confirmó que los pacientes que habían presentado complicaciones antes de iniciar el tratamiento tuvieron peor respuesta a largo plazo que los que no las tuvieron (HR 3,17, IC 95% 1,4-7,1, p= 0,005). En la tabla 16 se resumen los resultados obtenidos mediante la regresión de Cox.

Tabla 16: Resultados del test de la regresión de Cox mediante el análisis por intención de tratar (ITT) en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal expresados con los Hazard Ratio (HR) resultantes, sus intervalos de confianza al 95% (IC) y su significación estadística (p).

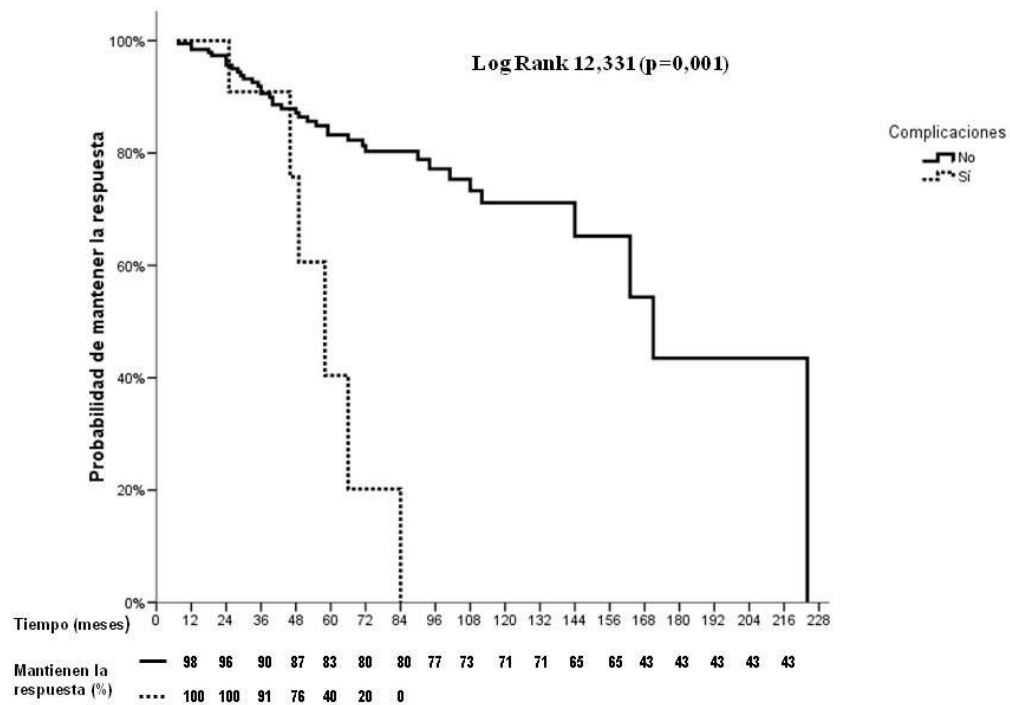
Variable independiente	Hazard Ratio (95% IC) ITT	p ITT
<u>Sexo</u>		
Hombres	1,243 (0,724 – 2,135)	0,430
Mujeres		
<u>Edad al diagnóstico</u>		
Menos de 30 años	0,828 (0,403 – 1,704)	0,609
Más de 30 años		
<u>Edad</u>		
Menos de 42 años	1,286 (0,629 – 2,63)	0,49
Más de 42 años		
<u>Hábito tabáquico</u>		
No	0,641 (0,342 – 1,202)	0,166
Sí		
<u>Diagnóstico</u>		
Colitis ulcerosa	1,963 (0,904 – 4,26)	0,088
Enfermedad de Crohn		
<u>Tiempo evolución enfermedad</u>		
Menos 2 años	0,637 (0,352 – 1,152)	0,136
Más 2 años		
<u>Fármaco</u>		
Azatioprina	0,801 (0,419 – 1,531)	0,501
Mercaptopurina		
<u>Complicaciones</u>		
No	3,171 (1,421 – 7,079)	0,005
Sí		
<u>Manifestaciones extraintestinales</u>		
No	1,423 (0,717 – 2,824)	0,313
Sí		

En el análisis univariante **por protocolo** mediante el test de Log-Rank la presencia de complicaciones también mostró diferencias estadísticamente significativas en la respuesta clínica a largo plazo (Log-Rank 12,3, $p=0,001$). A continuación se muestran los resultados del test de Log-Rank y la representación gráfica de las diferencias en la respuesta clínica a largo plazo entre los pacientes que presentaron complicaciones y los que no.

Tabla 17 : Porcentajes de respuesta clínica a los 24, 60 y 120 meses de tratamiento, resultado en el test de Log-Rank y significación estadística (p) de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en función de las distintas variables independientes estudiadas en el análisis por protocolo.

Variable independiente	% respuesta 24 meses	% respuesta 60 meses	% respuesta 120 meses	Log- Rank	p
<u>Sexo</u>					
Hombres	97%	83,8%	67,7%	0,03	0,863
Mujeres	94,8%	78,9%	68,4%		
<u>Edad al diagnóstico</u>					
Menos de 30 años	95,3%	82,3%	65,3%	0,354	0,552
Más de 30 años	96,7%	80%	72,3%		
<u>Edad</u>					
Menos de 42 años	96,9%	83,7%	65,3%	0,052	0,819
Más de 42 años	94,9%	78,9%	69,8%		
<u>Hábito tabáquico</u>					
No	95,8%	80,7%	67,9%	0,153	0,695
Sí	96,1%	83,5%	67%		
<u>Diagnóstico</u>					
Colitis ulcerosa	100%	86,4%	86,4%	2,91	0,088
Enfermedad de Crohn	94,7%	80,1%	62,8%		
<u>Tiempo evolución enfermedad</u>					
Menos de 2 años	98,1%	79,3%	64%	0,356	0,551
Más de 2 años	93,4%	83,1%	71,2%		
<u>Fármaco</u>					
Azatioprina	96,2%	80,2%	69,4%	0,251	0,616
Mercaptopurina	95%	84,4%	68,8%		
<u>Complicaciones</u>					
No	95,6%	83,2%	71,1%	12,331	0,001
Sí	100%	40,4%	0%		
<u>Manifestaciones extraintestinales</u>					
No	97,4%	81,5%	71,1%	1,354	0,245
Sí	87,9%	80,3%	48,2%		

Figura 14. Comparación de curvas de Kaplan-Meier mediante método de Log-Rank. Probabilidad de mantener la respuesta en los pacientes que habían presentado complicaciones frente a los que no las habían presentado según el análisis por protocolo.



En el análisis multivariante **por protocolo** mediante la regresión de Cox, se confirmó que los pacientes que habían presentado complicaciones antes de iniciar el tratamiento tuvieron peor respuesta a largo plazo que los que no las tuvieron (HR 3,75, IC 95% 1,5-9,5, p= 0,005). En la tabla 18 se muestran los resultados obtenidos mediante la regresión de Cox.

Tabla 18: Resultados del test de la regresión de Cox mediante el análisis por protocolo (PP) en los pacientes con EII expresados con los Hazard Ratio (HR) resultantes, sus intervalos de confianza al 95% (IC) y su significación estadística (p).

Variable independiente	Hazard Ratio (95% IC) PP	p PP
<u>Sexo</u>		
Hombres	1,025 (0,549 – 1,913)	0,939
Mujeres		
<u>Edad al diagnóstico</u>		
Menos de 30 años	0,821 (0,358 – 1,885)	0,642
Más de 30 años		
<u>Edad</u>		
Menos de 42 años	1,246 (0,546 – 2,845)	0,601
Más de 42 años		
<u>Hábito tabáquico</u>		
No	0,662 (0,321 – 1,363)	0,263
Sí		
<u>Diagnóstico</u>		
Colitis ulcerosa	2,25 (0,87 – 5,82)	0,094
Enfermedad de Crohn		
<u>Tiempo evolución enfermedad</u>		
Menos de 2 años	0,659 (0,331 – 1,312)	0,235
Más de 2 años		
<u>Fármaco</u>		
Azatioprina	0,796 (0,38 – 1,668)	0,545
Mercaptopurina		
<u>Complicaciones</u>		
No	3,746 (1,483 – 9,465)	0,005
Sí		
<u>Manifestaciones extraintestinales</u>		
No	1,385 (0,62 – 3,091)	0,427
Sí		

7.2 Factores predictivos de la respuesta clínica a largo plazo en los pacientes con EC

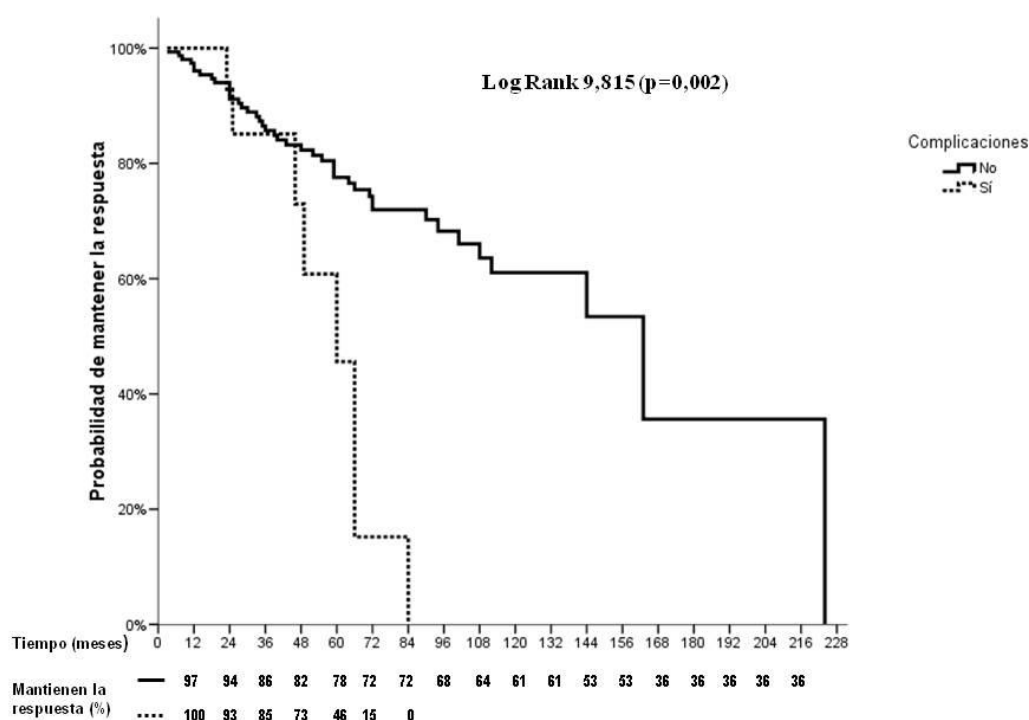
El análisis por **intención de tratar** de los pacientes con EC mediante el test de Log-Rank mostró las diferencias recogidas en la tabla 19.

Tabla 19: Porcentajes de respuesta clínica a los 24, 60 y 120 meses de tratamiento, resultado en el test de Log-Rank y significación estadística (p) de los pacientes con enfermedad de Crohn en función de las distintas variables independientes estudiadas en el análisis por intención de tratar.

Variable independiente	% respuesta 24 meses	% respuesta 60 meses	% respuesta 120 meses	Log-Rank	P
<u>Sexo</u>					
Hombres	93,5%	83,4%	59%	0,325	0,569
Mujeres	89,4%	68,7%	55,2%		
<u>Edad al diagnóstico</u>					
Menos de 28 años	89,6%	79,6%	58,5%	0,003	0,956
Más de 28 años	93,6%	70,5%	54,4%		
<u>Edad</u>					
Menos de 40 años	92,4%	81,1%	59,9%	0,29	0,59
Más de 40 años	90,2%	70,4%	54%		
<u>Hábito tabáquico</u>					
No	90,7%	72,9%	52,2%	2,207	0,137
Sí	92,5%	80,3%	64,4%		
<u>Tiempo evolución enfermedad</u>					
Menos de 2 años	92,7%	71,6%	49,8%	0,748	0,387
Más de 2 años	89,9%	78,4%	62,4%		
<u>Patrón de la enfermedad</u>					
Inflamatorio	93,7%	83%	66%	5,415	0,067
Estenosante	85,9%	63,4%	38%		
Fistulizante	91,4%	70,6%	53,3%		
<u>Enfermedad perianal</u>					
No	93,9%	78,3%	61,3%	2,415	0,12
Sí	80,3%	64%	42,7%		
<u>Fármaco</u>					
Azatioprina	93,9%	75,6%	59,1%	0,049	0,825
Mercaptopurina	90,9%	71,4%	55,5%		
<u>Complicaciones</u>					
No	91,2%	77,6%	61%	9,815	0,002
Sí	92,9%	45,6%	0%		
<u>Manifestaciones extraintestinales</u>					
No	93,7%	75,9%	59,7%	0,881	0,348
Sí	81,3%	73,5%	43,5%		

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a largo plazo entre los pacientes con EC que presentaron complicaciones frente a los que no las presentaron (Log-Rank 9,82, $p=0,002$). Estas diferencias se muestran la figura 15.

Figura 15. Comparación de curvas de Kaplan-Meier mediante método de Log-Rank. Probabilidad de mantener la respuesta en los pacientes con enfermedad de Crohn que habían presentado complicaciones frente a los que no las habían presentado según el análisis por intención de tratar.



En el análisis multivariante por **intención de tratar** mediante la regresión de Cox, se confirmó que los pacientes con EC que habían presentado complicaciones antes de iniciar el tratamiento tuvieron peor respuesta a largo plazo frente al resto de los pacientes (HR 3,68, IC 95% 1,4-7,8, $p=0,009$). En este análisis también se demostró que el diagnóstico de enfermedad perianal es un factor predictivo de mala respuesta al tratamiento con tiopurinas a largo plazo (HR 2,16, IC 95% 1-4,6, $p=0,042$). En la tabla 20 se resumen los resultados obtenidos mediante la regresión de Cox.

Tabla 20: Resultados del test de la regresión de Cox mediante el análisis por intención de tratar (ITT) en los pacientes con enfermedad de Crohn expresados con los Hazard Ratio (HR) resultantes, sus intervalos de confianza al 95% (IC) y su significación estadística (p).

Variable independiente	Hazard Ratio (95% IC) ITT	p ITT
<u>Sexo</u>		
Hombres	1,529 (0,821 – 2,848)	0,181
Mujeres		
<u>Edad al diagnóstico</u>		
Menos de 28 años	0,762 (0,343 – 1,691)	0,504
Más de 28 años		
<u>Edad</u>		
Menos de 40 años	1,273 (0,574 – 2,827)	0,552
Más de 40 años		
<u>Hábito tabáquico</u>		
No	0,629 (0,327 – 1,212)	0,166
Sí		
<u>Tiempo evolución enfermedad</u>		
Menos de 2 años	0,633 (0,328 – 1,221)	0,172
Más de 2 años		
<u>Patrón de la enfermedad</u>		
Inflamatorio	1,17 (0,791 – 1,73)	0,433
Es tenosante		
Fistulizante		
<u>Enfermedad perianal</u>		
No	2,161 (1,028-4,541)	0,042
Sí		
<u>Fármaco</u>		
Azatioprina	0,745 (0,358 – 1,551)	0,431
Mercaptopurina		
<u>Complicaciones</u>		
No	3,675 (1,38 – 9,786)	0,009
Sí		
<u>Manifestaciones extraintestinales</u>		
No	1,218 (0,576 – 2,756)	0,606
Sí		

En el análisis univariante **por protocolo** mediante el test de Log-Rank, tanto la presencia de complicaciones (Log-Rank 10,63, p=0,001) como el diagnóstico de enfermedad perianal (Log-Rank 4,48, p=0,031) fueron factores predictivos negativos independientes de la respuesta clínica a largo plazo a las tiopurinas en los pacientes con EC. A continuación se muestran los resultados del test de Log-Rank (tabla 21), así como las representaciones gráficas de las diferencias en la respuesta clínica a largo plazo entre los pacientes que habían presentado complicaciones antes de iniciar el tratamiento y los que padecían enfermedad perianal y los que no (figuras 16 y 17).

Tabla 21: Porcentajes de respuesta clínica a los 24, 60 y 120 meses de tratamiento, resultado en el test de Log-Rank y significación estadística (p) de los pacientes con enfermedad de Crohn en función de las distintas variables independientes estudiadas en el análisis por protocolo.

Variable independiente	% respuesta 24 meses	% respuesta 60 meses	% respuesta 120 meses	Log- Rank	p
<u>Sexo</u>					
Hombres	95,9%	86,9%	64,8%	0,196	0,658
Mujeres	97,5%	74,1%	61,2%		
<u>Edad al diagnóstico</u>					
Menos de 28 años	93,8%	82,6%	63,8%	0,012	0,912
Más de 28 años	95,8%	76,8%	61,2%		
<u>Edad</u>					
Menos de 40 años	96%	83,2%	65%	0,075	0,785
Más de 40 años	93,3%	76,8%	60,6%		
<u>Hábito tabáquico</u>					
No	93,9%	78,1%	60%	1,082	0,298
Sí	96,1%	83,4%	67%		
<u>Tiempo evolución enfermedad</u>					
Menos de 2 años	97,3%	79,5%	58,9%	0,006	0,94
Más de 2 años	96,2%	79,9%	65,3%		
<u>Patrón de la enfermedad</u>					
Inflamatorio	96%	84,8%	70,7%	3,489	0,175
Estenosante	93,5%	76%	45,6%		
Fistulizante	93,1%	73,5%	58,7%		
<u>Enfermedad perianal</u>					
No	97,5%	83,6%	68,9%	4,678	0,031
Sí	82,9%	66%	44%		
<u>Fármaco</u>					
Azatioprina	95%	79,8%	66,2%	0,003	0,958
Mercaptopurina	93,5%	80,2%	59,4%		
<u>Complicaciones</u>					
No	94,2%	82,3%	66,6%	10,631	0,001
Sí	100%	40,4%	0%		
<u>Manifestaciones extraintestinales</u>					
No	96,5%	80,4%	66,5%	1,201	0,273
Sí	86,7%	75,4%	46,4%		

Figura 16. Comparación de curvas de Kaplan-Meier mediante método de Log-Rank. Diferencias en el mantenimiento de la respuesta cuando los pacientes con enfermedad de Crohn asociaban el diagnóstico de enfermedad perianal según el análisis por protocolo.

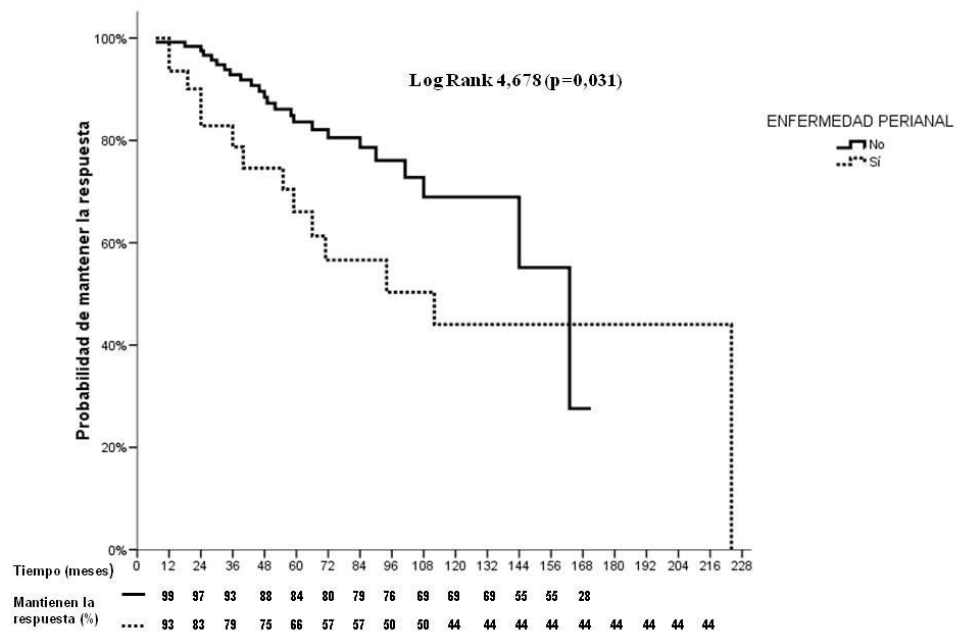
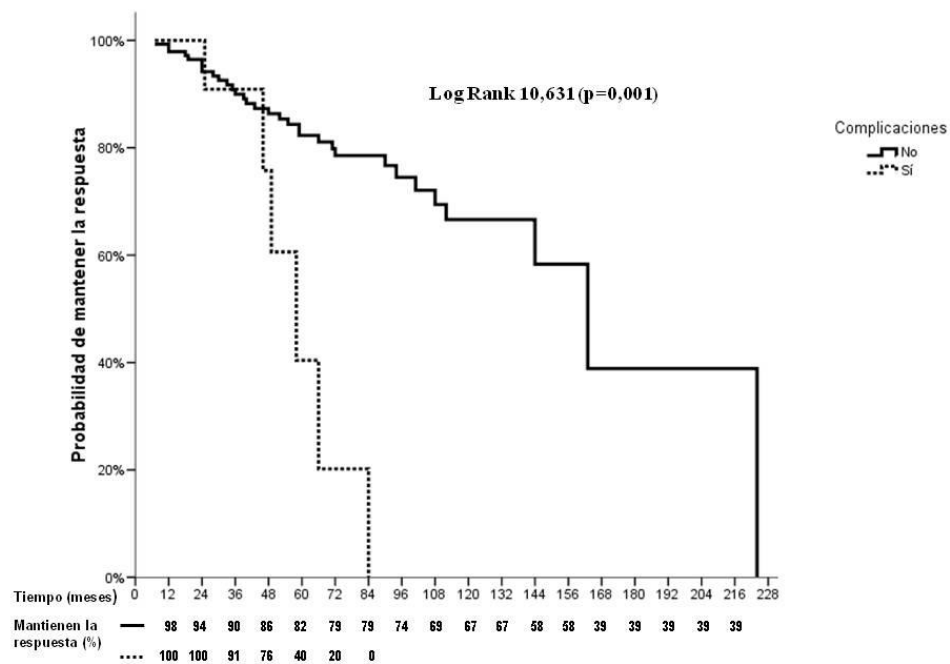


Figura 17. Comparación de curvas de Kaplan-Meier mediante método de Log-Rank. Probabilidad de mantener la respuesta en los pacientes con enfermedad de Crohn que habían presentado complicaciones frente a los que no las habían presentado según el análisis por protocolo.



En el análisis multivariante **por protocolo** mediante la regresión de Cox (tabla 22), se confirmó que los pacientes con EC que habían presentado complicaciones antes de iniciar el tratamiento (HR 4,76, IC 95% 1,5-14,8, p=0,007) y los diagnosticados de enfermedad perianal (HR 3,02, IC 95% 1,3-6,9, p=0,009) tuvieron peor respuesta a largo plazo que los que no las tuvieron.

Tabla 22: Resultados del test de la regresión de Cox mediante el análisis por protocolo (PP) en los pacientes con enfermedad de Crohn expresados con los Hazard Ratio (HR) resultantes, sus intervalos de confianza al 95% (IC) y su significación estadística (p).

Variable independiente	Hazard Ratio (95% IC) PP	p PP
<u>Sexo</u>		
Hombres	1,538 (0,757 – 3,124)	0,234
Mujeres		
<u>Edad al diagnóstico</u>		
Menos de 28 años	0,94 (0,38 – 2,324)	0,893
Más de 28 años		
<u>Edad</u>		
Menos de 40 años	1,021 (0,412 – 2,529)	0,965
Más de 40 años		
<u>Hábito tabáquico</u>		
No	0,716 (0,344 – 1,492)	0,372
Sí		
<u>Tiempo evolución enfermedad</u>		
Menos de 2 años	0,85 (0,4 – 1,804)	0,672
Más de 2 años		
<u>Patrón de la enfermedad</u>		
Inflamatorio	1,21 (0,774 – 1,891)	0,403
Es tenosante		
Fistulizante		
<u>Enfermedad perianal</u>		
No	3,018 (1,319 – 6,904)	0,009
Sí		
<u>Fármaco</u>		
Azatioprina	0,749 (0,325 – 1,727)	0,498
Mercaptopurina		
<u>Complicaciones</u>		
No	4,761 (1,529 – 14,821)	0,007
Sí		
<u>Manifestaciones extraintestinales</u>		
No	1,187 (0,508 – 2,773)	0,692
Sí		

7.3 Factores predictivos de la respuesta clínica a largo plazo en los pacientes con CU

No se encontraron factores predictivos de respuesta clínica a largo plazo en los pacientes con CU en el análisis univariante por **intención de tratar** mediante el test de Log-Rank. Los resultados de este test se exponen en la tabla 23.

Tabla 23: Porcentajes de respuesta clínica a los 24, 60 y 120 meses de tratamiento, resultado en el test de Log-Rank y significación estadística (p) de los pacientes con colitis ulcerosa en función de las distintas variables independientes estudiadas en el análisis por intención de tratar.

Variable independiente	% respuesta 24 meses	% respuesta 60 meses	% respuesta 120 meses	Log- Rank	P
<u>Sexo</u>					
Hombres	100%	76,3%	76,3%	0,06	0,806
Mujeres	91,8%	91,8%	78,7%		
<u>Edad al diagnóstico</u>					
Menos de 38 años	100%	87%	77,3%	0,212	0,645
Más de 38 años	91,8%	79,1%	79,1%		
<u>Edad</u>					
Menos de 48 años	100%	87,8%	78,1%	0,349	0,555
Más de 48 años	91,5%	78,4%	78,4%		
<u>Hábito tabáquico</u>					
No	96,1%	83%	83%	0,681	0,409
Sí	100%	100%	0%		
<u>Tiempo evolución enfermedad</u>					
Menos de 2 años	97%	77,6%	77,6%	1,023	0,312
Más de 2 años	95%	95%	84,4%		
<u>Extensión de la enfermedad</u>					
E1	100%	100%	100%	1,013	0,603
E2	95,7%	84,3%	84,3%		
E3	95,7%	78,4%	67,2%		
<u>Fármaco</u>					
Azatioprina	95,2%	79,1%	79,1%	1,09	0,296
Mercaptopurina	100%	100%	85,7%		
<u>Manifestaciones extraintestinales</u>					
No	95,9%	82,2%	82,2%	0,073	0,787
Sí	100%	100%	50%		

En el análisis multivariante por **intención de tratar** mediante la regresión de Cox tampoco se hallaron factores predictivos de la respuesta clínica a las tiopurinas a largo plazo en pacientes con CU (tabla 24).

Tabla 24: Resultados del test de la regresión de Cox mediante el análisis por intención de tratar (ITT) en los pacientes con colitis ulcerosa expresados con los Hazard Ratio (HR) resultantes, sus intervalos de confianza al 95% (IC) y su significación estadística (p).

Variable independiente	Hazard Ratio (95% IC) ITT	p ITT
<u>Sexo</u>		
Hombres	1,086 (0,259 – 4,555)	0,91
Mujeres		
<u>Edad al diagnóstico</u>		
Menos de 38 años	0,611 (0,006 – 66,097)	0,837
Más de 38 años		
<u>Edad</u>		
Menos de 48 años	2,595 (0,025 – 270,836)	0,688
Más de 48 años		
<u>Hábito tabáquico</u>		
No	1,215 (0,114 – 12,964)	0,872
Sí		
<u>Tiempo evolución enfermedad</u>		
Menos de 2 años	0,563 (0,085 – 3,72)	0,551
Más de 2 años		
<u>Extensión de la enfermedad</u>		
E1	2,438 (0,694 – 8,562)	0,164
E2		
E3		
<u>Fármaco</u>		
Azatioprina	0,271 (0,021 – 3,463)	0,315
Mercaptopurina		
<u>Manifestaciones extraintestinales</u>		
No	2,141 (0,21 – 21,863)	0,521
Sí		

El análisis univariante **por protocolo** mediante el test de Log-Rank no mostró diferencias estadísticamente significativas de respuesta clínica a largo plazo en las distintas variables estudiadas en los pacientes con CU tratados con azatioprina. Los resultados del test se describen en la tabla 25.

Tabla 25: Porcentajes de respuesta clínica a los 24, 60 y 120 meses de tratamiento, resultado en el test de Log-Rank y significación estadística (p) de los pacientes con colitis ulcerosa en función de las distintas variables independientes estudiadas en el análisis por protocolo.

Variable independiente	% respuesta 24 meses	% respuesta 60 meses	% respuesta 120 meses	Log-Rank	p
<u>Sexo</u>					
Hombres	100%	75,1%	75,1%	2.886	0,089
Mujeres	100%	100%	100%		
<u>Edad al diagnóstico</u>					
Menos de 38 años	100%	86,4%	86,4%	0.009	0,925
Más de 38 años	100%	85,1%	85,1%		
<u>Edad</u>					
Menos de 48 años	100%	87,3%	87,3%	0,051	0,821
Más de 48 años	100%	92,3%	84,6%		
<u>Hábito tabáquico</u>					
No	100%	86,4%	86,4%		
Sí	-	-	-		
<u>Tiempo evolución enfermedad</u>					
Menos de 2 años	100%	79,2%	79,2%		
Más de 2 años	-	-	-		
<u>Extensión de la enfermedad</u>					
E1	100%	100%	100%	0,415	0,813
E2	100%	88,1%	88,1%		
E3	100%	79,4%	79,4%		
<u>Fármaco</u>					
Azatioprina	100%	82,5%	82,5%		
Mercaptopurina	-	-	-		
<u>Manifestaciones extraintestinales</u>					
No	100%	85,3%	85,3%		
Sí	-	-	-		

El análisis multivariante **por protocolo** mediante la regresión de Cox tampoco halló factores predictivos de respuesta clínica a largo plazo en los pacientes con CU tratados con azatioprina.

8. Seguridad

Durante el seguimiento se registraron un total de 73 efectos adversos (28%, IC 95% 23-34%) en 50 pacientes (20%, IC 95% 14-25%). El efecto adverso más prevalente fue la intolerancia digestiva, manifestada como náuseas o vómitos en un total de 14 casos (5,4%). El segundo efecto adverso más frecuente fue la hepatotoxicidad, que fue descrita en 13 pacientes (5,1%). Respecto a la toxicidad hematológica se

describieron 9 casos de leucopenia (3,5%), 8 casos de aplasia medular (3,1%) y 4 casos de anemia (1,6%). En 5 pacientes (1,9%) se diagnosticaron cuadros compatibles con pancreatitis aguda. Otros 5 pacientes (1,9%) desarrollaron infecciones durante el tratamiento, 4 de ellos víricas y una bacteriana. El resto de los efectos adversos fueron casos aislados de alopecia, astenia, cefalea, hipersensibilidad, sordera y taquicardia.

Del total de efectos adversos registrados, 65 se produjeron en 50 pacientes tras iniciar su primer tratamiento inmunomodulador con tiopurinas. Los 8 efectos adversos restantes se registraron en 8 de los 12 pacientes que intercambiaron AZA por MP o viceversa (tabla 25).

Tabla 25. Pacientes que presentaron efectos adversos a azatioprina y mercaptopurina.

Paciente	1º INM	Ef. Adverso a		2º INM	Ef. Adverso a
		1º INM			2º INM
1	AZA 175 mg	Leucopenia y náuseas		MP 100 mg	Leucopenia
2	AZA 125 mg	Náuseas		MP 50 mg	Náuseas
3	AZA 200 mg	Náuseas		MP 125 mg	Náuseas
4	AZA 200 mg	Náuseas		MP 50 mg	Náuseas
5	AZA 175 mg	Náuseas y hepatotoxicidad		MP 100 mg	Náuseas
6	AZA 150 mg	Cefalea		MP 50mg	Cefalea
7	AZA 200 mg	Náuseas		MP 125 mg	Náuseas
8	AZA 100 mg	Náuseas		MP 75 mg	Náuseas

INM: inmunomodulador; AZA: azatioprina; MP: mercaptopurina

En 35 pacientes (14%) los efectos adversos provocaron la suspensión del tratamiento. En 25 pacientes la suspensión por efectos adversos se produjo durante los 12 primeros meses de tratamiento. El efecto adverso que más suspensiones provocó fue la hepatotoxicidad, con 11 casos. Tres pacientes con hipertransaminasemia también asociaron náuseas en uno de los casos, en otro aplasia y en otro leucopenia. La media de tiempo de aparición de los efectos adversos que conllevaron la suspensión del tratamiento fue de 13 meses (DE 21), con una mediana de 4 meses. El 29% de los efectos adversos que acarrearón suspensión del tratamiento se produjeron en el primer mes. En la tabla 26 se recogen todos los efectos adversos que provocaron la suspensión de los tratamientos.

Tabla 26. Efectos adversos que obligaron a suspender el tratamiento inmunomodulador.

EFFECTO ADVERSO	ANTES DE LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO	DESPUÉS DE LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO	AL FINAL DEL SEGUIMIENTO
Náuseas / vómitos (%)	7 (2,7%)	2 (0,8%)	9 (3,5%)
Hepatotoxicidad (%)	7 (2,7%)	4 (1,6%)	11 (4,3%)
Pancreatitis (%)	5 (1,9%)	0	5 (1,9%)
Aplasia (%)	4 (1,6%)	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Leucopenia (%)	2 (0,8%)	0	2 (0,8%)
Infecciones (%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)
Sordera (%)	0	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Artralgias (%)	0	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Cefalea (%)	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
Taquicardia (%)	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)

VI. DISCUSIÓN

La azatioprina y la mercaptopurina han demostrado su eficacia en la inducción y en el mantenimiento de la remisión tanto de la EC como la CU^{106-110, 138-140}. Sin embargo, los datos de los que disponemos de la eficacia de estos fármacos en EII a largo plazo son limitados. La escasez de evidencia es mayor en la comparación de la eficacia del fármaco entre los pacientes con EC y CU. En este sentido, el objetivo principal de nuestro estudio es evaluar la efectividad (y seguridad) de estos fármacos a corto y, sobre todo, a largo plazo, así como comprobar si su eficacia es similar en EC y CU. Con este propósito presentamos una de las series más amplias publicadas hasta el momento, tanto en número de pacientes como en tiempo de seguimiento.

Efectividad inicial del tratamiento con tiopurinas en pacientes con EII

Las tasas de respuesta en los pacientes que completaron 12 meses de tratamiento alcanzaron el 87% en el análisis por intención de tratar y hasta el 96% si excluimos del análisis a los pacientes que presentaron efectos adversos. Estas elevadas tasas de respuesta clínica están en concordancia con las descritas en tres grandes series publicadas (90-97%), la de Fraser *et al*, Bastida *et al* y Thia *et al*^{110, 141, 142}. Como puntos en común con estos 3 estudios destacan que la respuesta al tratamiento se evaluó mediante criterios o índices exclusivamente clínicos, además de cumplir como criterio de inclusión que los pacientes hubieran completado un mínimo de 4-6 meses de tratamiento para poder ser evaluados. Estos datos contrastan con otros estudios con tasas de respuesta menores, que oscilan entre el 63% y el 70% a los 12 meses de tratamiento^{111, 143}. En estos últimos estudios no se requería que los pacientes incluidos hubieran completado un tiempo mínimo de tratamiento y los criterios de respuesta fueron definidos mediante índices clínicos más complejos (CDAI y Truelove modificado). Otro dato que puede justificar las diferencias en las tasas de respuesta es

que en nuestro estudio un 74% de los pacientes recibieron el fármaco con la intención de mantener la remisión, con lo que su puntuación inicial en el índice de Harvey-Bradshaw o parcial de Mayo era baja al inicio del mismo. Es probable que las diferencias en las tasas de respuesta se expliquen, al menos en parte, por la selección de los pacientes, la variabilidad en las definiciones de respuesta clínica y la complejidad de los índices clínicos utilizados para evaluarla.

Si evaluamos exclusivamente la respuesta inicial en los pacientes con EC observamos que sus tasas de respuesta a los 12 meses de tratamiento alcanzan el 88% en el análisis por intención de tratar y el 96% en el análisis por protocolo. Estas cifras son ligeramente superiores a las descritas en 2 estudios con criterios de evaluación de la respuesta clínica similares al nuestro, ya que también utilizaron el índice de Harvey-Bradshaw^{144, 145}. Además, identificamos otros 2 estudios donde se alcanzan tasas de respuesta similares al nuestro con criterios de evaluación de la respuesta clínica distintos, pero que tienen en común como criterio de inclusión que los pacientes debían de haber completado un mínimo de 6 meses con tratamiento tiopurínico^{146, 147}. Este dato es importante porque, como se discute en el apartado de seguridad de los fármacos tiopurínicos, más del 50% de los efectos adversos se producen en los primeros 4 meses de tratamiento. Por tanto, si se superan los primeros meses de tratamiento sin efectos adversos, la tasa de respuesta clínica en estos pacientes tenderá a ser elevada. Por otra parte, un 69% de los pacientes con EC de nuestro estudio iniciaron el fármaco con la indicación de mantenimiento de la remisión, por lo que sus puntuaciones iniciales en el índice de Harvey-Bradshaw eran bajas.

En cuanto a los pacientes con CU, presentaron unas tasas de respuesta del 85% en el análisis por intención de tratar y del 98% en el análisis por protocolo. Estas tasas de respuesta son superiores a las descritas en otras cohortes de pacientes con CU bajo tratamiento con azatioprina o mercaptopurina. Especialmente llamativa es la comparación con el reciente estudio de Sood *et al* de 2015, donde con un diseño similar y los mismos criterios de evaluación de la respuesta terapéutica (índice parcial de Mayo) la tasa de respuesta a los 12 meses de tratamiento sólo alcanzó el 75%¹⁴⁸. En este estudio se evaluó la respuesta en todos los pacientes desde el inicio del tratamiento, incluyendo a un 15% de pacientes que suspendieron el tratamiento por efectos adversos en los 4 meses iniciales, lo que puede justificar las diferencias en las tasas de respuesta con nuestro estudio. Sin embargo, en el estudio de Fraser *et al* las tasas de respuesta de los pacientes con CU fueron similares a las halladas en nuestra cohorte¹¹⁰. Otra diferencia importante a resaltar es que en nuestro estudio el 90% de los pacientes con CU comenzaron el tratamiento con la indicación de mantenimiento de la remisión, lo que quiere decir que en ese momento la actividad inflamatoria de su enfermedad era prácticamente nula desde el punto de vista clínico. La variabilidad de los resultados de los distintos estudios consultados podría estar justificada por la utilización de distintos criterios en la evaluación de la respuesta terapéutica (índices clínicos distintos, uso de corticoides, etc.), la precocidad del inicio del tratamiento, las indicaciones del mismo y la selección de los pacientes^{149, 150}.

Comparación de tasas de respuesta inicial entre pacientes con CU y EC

En el presente estudio no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a los 12 meses de tratamiento entre los pacientes con EC y CU, hecho corroborado en otros estudios previos realizados en nuestro medio^{111, 141}. Este

dato es relevante porque pocos autores han comparado directamente la eficacia del tratamiento con fármacos tiopurínicos entre los pacientes con EC y CU. De los pocos estudios que han explorado esta cuestión, Kull *et al*¹⁵¹ compararon la eficacia de AZA a los 6 meses en 30 pacientes con EC y CU; y describieron que las tasas de respuesta eran discretamente superiores en los pacientes con CU (77% vs. 70%), una tendencia que no se ha corroborado en nuestro estudio, con tasas de respuesta muy similares en pacientes con CU y EC (a los 12 meses 88% en pacientes con EC vs. 85% en pacientes con CU en el análisis por intención de tratar, y 96% vs. 98% en el análisis por protocolo). Por su parte, Verhave *et al*¹⁵² concluyeron en su estudio que los pacientes pediátricos con CU tratados con AZA responden al tratamiento de manera similar a aquéllos con EC, y que el efecto beneficioso del tratamiento se producía un mes antes que en aquellos con EC. Finalmente, Fraser *et al*¹¹⁰ describieron el diagnóstico de CU como factor predictivo positivo de respuesta al tratamiento con tiopurinas, si bien las tasas de respuesta de su estudio eran similares en ambas entidades. Todos estos datos, junto con los de nuestro estudio, nos llevan a concluir que los fármacos tiopurínicos parecen al menos igual de efectivos en la CU que en la EC.

Factores predictivos del tratamiento inicial con tiopurinas en pacientes con EII

En la búsqueda de factores predictivos de respuesta al año de tratamiento en pacientes con EII, nuestro estudio halló que los pacientes más jóvenes tenían una mejor respuesta clínica al tratamiento. Otros autores han descrito lo contrario, esto es, que la edad avanzada es un factor predictivo de respuesta¹¹⁰. Otros factores, como las cifras bajas de leucocitos y el volumen corpuscular alto también han sido descritos como factores predictivos positivos de respuesta¹¹⁰.

Dentro del subgrupo de pacientes con EC no se encontró ningún factor predictivo de respuesta a los 12 meses de tratamiento, observación que es coherente con diversos trabajos publicados previamente, indicando que, hasta el momento, no se conoce *a priori* qué grupo de pacientes con EC responderá mejor al tratamiento con tiopurínicos a corto plazo.

Dentro del subgrupo de pacientes con CU constatamos, como en la cohorte general de pacientes con EII, que los pacientes más jóvenes, de manera concreta los menores de 48 años, presentaban mayores tasas de respuesta al tratamiento con tiopurinas tras 12 meses desde el inicio en el análisis por intención de tratar. De los estudios revisados, tan sólo Fraser *et al* describe la juventud como factor predictivo de respuesta, pero en este caso como factor predictivo negativo¹¹⁰.

Efectividad a largo plazo del tratamiento con tiopurinas en pacientes con EII

Al evaluar la eficacia de los fármacos tiopurínicos en el mantenimiento de la respuesta a largo plazo, observamos que la probabilidad de mantenerse libre de recidiva de la EII es relativamente elevada. En nuestro estudio, las tasas de mantenimiento de la respuesta oscilaron entre 95% (intención de tratar) – 97% (por protocolo) a los 2 años de seguimiento, 79% (intención de tratar) – 82% (por protocolo) a los 5 años, y 64% (intención de tratar) – 68% (por protocolo) a los 10 años. Si comparamos estas cifras con las de otros autores vemos como la probabilidad de mantenerse libre de recidiva a los 2 años oscila entre el 83% y el 90%^{110, 141, 142}. Sin embargo, las tasas de respuesta a 5 años de seguimiento publicadas por estos mismo autores son sensiblemente menores a las de nuestro estudio, oscilando entre el 42% y el 63%^{110, 141-143}. Ninguna de las cohortes que ha evaluado la respuesta a largo plazo en pacientes con EII incluye datos a 10 años

de seguimiento. Probablemente el mayor tiempo de seguimiento sea la causa que explique las mejores tasas de respuesta de nuestro estudio a 5 años, ya que si los pacientes con buenas tasas de respuesta tras 2 años de tratamiento descritos en otros estudios hubieran completado un seguimiento durante más tiempo, sus tasas de respuesta probablemente se acercarían a las nuestras. Esta posibilidad está contemplada en la mayoría de los estudios consultados, ya que una conclusión común en todos ellos es que si el tratamiento con tiopurinas es bien tolerado inicialmente se suele corresponder con buenas tasas de respuesta clínica a largo plazo.

Si evaluamos exclusivamente el mantenimiento de la respuesta clínica a largo plazo en los pacientes con EC encontraremos que las tasas de respuesta tras 2 años de tratamiento oscilan entre el 94% (intención de tratar) – 96% (por protocolo), 78% (intención de tratar) – 81% (por protocolo) a los 5 años y 58% (intención de tratar) – 64% (por protocolo) a los 10 años. Pocos estudios han evaluado el mantenimiento de la respuesta a largo plazo. En términos de efectividad, el único estudio que presenta cifras de respuesta similares al nuestro es el de Lémann *et al*¹¹⁹, con tasas de mantenimiento de la respuesta del 92% tras 5 años de seguimiento, si bien sus pacientes fueron seleccionados estrictamente, ya que sólo eligieron para su estudio aquéllos que llevaran 3 años y medio en remisión bajo tratamiento con azatioprina y se les siguió durante 18 meses más. Evidentemente, los pacientes de este estudio tenían más posibilidades de mantenerse en remisión clínica que los pacientes incluidos en otros estudios con ausencia de remisión o mucho menor tiempo tras haber alcanzado la misma. En nuestro estudio, el 69% de los pacientes con EC recibieron el fármaco para mantenimiento de la remisión; es decir, una vez alcanzada la misma, pero en ningún caso se requirió que estuvieran en remisión clínica un periodo tan prolongado antes de comenzar el

tratamiento. El resto de los estudios evaluados presentan tasas de mantenimiento de la respuesta inferiores, oscilando entre el 39% y el 65% a los 5 años de tratamiento^{144, 146, 147}. El único estudio comparable al nuestro en términos de diseño es el publicado en 2013 por Camus *et al*, donde tras evaluar una cohorte de 106 pacientes con EC mediante el índice de Harvey-Bradshaw se obtuvieron unas tasas de respuesta del 64% a los 2 años de seguimiento, 55% a los 5 años y 38% a los 10 años. Este es el único estudio consultado en el que se han aportado datos sobre la respuesta clínica al tratamiento con fármacos tiopurínicos tras 10 años de seguimiento¹⁴⁵.

Si evaluamos exclusivamente el mantenimiento de la respuesta clínica a largo plazo en los pacientes con CU encontraremos que las tasas de respuesta tras 2 años de tratamiento oscilan entre el 98% (intención de tratar) – 99%(por protocolo), 85% (intención de tratar) – 86% (por protocolo) a los 5 años y 81% (intención de tratar) – 86% (por protocolo) a los 10 años. En la literatura revisada hemos encontrado pocas cohortes específicas de pacientes con CU que evalúen la respuesta terapéutica más allá de 3 años. El único estudio comparable en términos de seguimiento y diseño es el de Sood *et al*, donde en una cohorte de 207 pacientes evaluados mediante el índice parcial de Mayo se describieron tasas de respuesta del 86% a 5 años, cifras comparables a las de nuestro estudio¹⁴⁸. El resto de los estudios evaluados presentan tasas de respuesta notablemente menores a 2 y 3 años, si bien es importante reseñar que su tamaño muestral no fue muy amplio^{149, 150, 153}.

Es importante resaltar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta del tratamiento tiopurínico a largo plazo entre los pacientes con EC y CU. Esto apoya lo hallado en los 5 estudios publicados de más de un año de

seguimiento, dónde tan sólo Fraser *et al* describieron mejores tasas de respuesta en los pacientes con CU, frente a los otros 4 estudios que no hallaron diferencias de respuesta a largo plazo en función del tipo de EII^{110, 111, 142, 143, 151}. Estos datos, junto con los de nuestro estudio, nos llevan a concluir que los fármacos tiopurínicos parecen al menos igual de efectivos en la CU que en la EC, no solo al año de tratamiento sino también a largo plazo.

Una de las cuestiones a responder es cuál debe ser la duración del tratamiento con los fármacos tiopurínicos una vez se ha conseguido la remisión de la enfermedad. Por una parte, prolongar indefinidamente el tratamiento con estos fármacos puede favorecer su toxicidad. Por otra parte, parece claro que los tiopurínicos ejercen un efecto beneficioso sobre la actividad inflamatoria de la enfermedad y el consecuente “ahorro” de corticoides. Este debate comenzó tras la publicación de un estudio de Bouzchnik *et al*, en el que se observaba, en una muestra pequeña de pacientes con EC, que no había diferencias en el riesgo de recidiva de la enfermedad entre los pacientes que prolongaban el tratamiento con AZA o MP más de 4 años y los que lo suspendían¹¹⁸. Estudios posteriores han mostrado resultados opuestos a los descritos por Bouzchnik *et al*. Hasta 8 estudios y 1 meta-análisis han evaluado las tasas de recaída tanto en EC como en CU tras la suspensión del tratamiento con tiopurinas^{110, 119, 120, 154-159}. Las cifras de recidiva oscilan entre el 23% y el 41% tras un año de la suspensión en pacientes con EC y entre el 12% y el 77% en pacientes con CU. A los 5 años, estas cifras ascienden al 39-85% en EC y 26-75% en CU^{110, 119, 120, 154-159}. Incluso en estudios como el de Treton *et al*, donde el tratamiento con tiopurinas sólo se suspende en pacientes que llevan al menos 3 años y medio, sólo el 37% de los pacientes mantendrá esta remisión 5 años después de la suspensión del tratamiento¹²⁰. Sin embargo, en nuestro estudio, donde la tendencia es

mantener el tratamiento de manera indefinida siempre que sea eficaz y bien tolerado, tras 10 años de tratamiento, las posibilidades de mantenerse libres de recidiva oscilaron entre el 54% y el 86%. Las cifras de mantenimiento de la respuesta de nuestro estudio a largo plazo respaldan la conclusión más aceptada actualmente: tras alcanzar la remisión de la EII, mantener el tratamiento con tiopurinas ejerce un efecto beneficioso, mientras que suspenderlo parece acelerar la recidiva de la enfermedad, independientemente del tiempo que hayan permanecido los pacientes en remisión^{110, 111, 142, 143, 145, 151, 154}.

Factores predictivos del mantenimiento de la remisión a largo plazo en pacientes con EII tratados con tiopurinas

Sería relevante poder identificar factores que se asocien con un mayor riesgo de recidiva. En el análisis multivariante, tanto por intención de tratar como por protocolo, se constató que los pacientes con EII que habían presentado complicaciones de la enfermedad (megacolon, hemorragia, perforación, absceso) previas al inicio del tratamiento con tiopurinas tenían peores tasas de mantenimiento de la respuesta clínica a largo plazo. Este factor predictivo negativo, junto con la presencia del diagnóstico de enfermedad perianal, también se detectó en el análisis de la cohorte de pacientes con EC. La presencia de complicaciones desarrolladas previamente al inicio del tratamiento con tiopurinas y la enfermedad perianal han sido descritos como factores predictivos negativos de respuesta en 3 estudios^{141, 145, 147}. Sin embargo, otros factores predictivos de respuesta descritos en la literatura, como el sexo, no pudieron ser reproducidos en nuestro estudio^{110, 142 119, 120}. Es importante recalcar que muchos de estos factores no se han reproducido en estudios posteriores; en algunos casos, como el del sexo, los datos son incluso contradictorios y no se encuentra una clara justificación para las diferencias halladas.

En los pacientes con CU no se evidenció ningún factor predictivo de respuesta a largo plazo. En la literatura revisada tampoco se han descrito factores predictores de respuesta a largo plazo al tratamiento con tiopurinas de los pacientes con CU.

Evaluación de la seguridad del tratamiento con tiopurinas

En cuanto a la seguridad de los fármacos tiopurínicos, un 22,5% de los pacientes de nuestro estudio sufrieron algún tipo de efecto adverso y un 13,6% tuvo que suspender el tratamiento por este motivo. Estos datos concuerdan con los descritos en otros estudios sobre la seguridad de los fármacos tiopurínicos realizados en nuestro medio¹⁶⁰. El efecto adverso más frecuente en nuestros pacientes fue la intolerancia digestiva (manifestada como epigastralgia, náuseas o vómitos), que ocurrió en un 5,4% de los casos. En el 65% de estos pacientes hubo que suspender finalmente la medicación, lo que concuerda con la bibliografía revisada¹⁶⁰.

El segundo efecto adverso más frecuente fue la hepatotoxicidad, que ocurrió en un 5,1% de los pacientes de nuestro estudio. Además, fue el efecto adverso que más suspensiones de tratamiento provocó (4,3%). La tasa de aparición de hepatotoxicidad en pacientes bajo tratamiento con azatioprina o mercaptopurina varía mucho en los distintos estudios, ya que no existe una definición uniforme para la misma. Sin embargo, los datos de nuestro estudio son similares a los descritos en una revisión sistemática donde se describe una incidencia acumulada del 3,4%, con una tasa de incidencia del 1,4% por paciente y año¹²⁸.

Se identificaron efectos adversos relacionados con la toxicidad medular en un 8,2% de los pacientes. Un 3,5% de los pacientes presentaron leucopenia, un 3,1%

aplasia y un 1,6% anemia. Estas cifras son comparables a las descritas en la literatura¹⁰⁴.
¹⁶⁰. Sólo en 2 de los 9 pacientes con leucopenia hubo que suspender el tratamiento.

En un 1,9% de los pacientes se registraron cuadros de pancreatitis aguda. Los 5 casos descritos se produjeron en los 2 primeros meses de tratamiento y obligaron a suspender el tratamiento. Tanto la presentación como la incidencia de pancreatitis aguda son similares a las descritas en la bibliografía consultada^{129, 161-164}.

Otro 1,9% de los pacientes desarrolló infecciones durante el tratamiento, aunque sólo 2 de los 5 pacientes precisaron suspender definitivamente el tratamiento por este motivo. En la literatura existe una amplia variabilidad en las tasas de infecciones registradas, que oscila entre el 0,3% y el 7,4%¹⁶⁵.

El resto de los efectos adversos engloban casos aislados de alopecia, astenia, cefalea, hipersensibilidad, sordera y taquicardia. Cabe resaltar que en nuestro estudio no se registraron casos de neoplasias en el seguimiento de los pacientes en tratamiento con tiopurinas.

En los pacientes que se intentó un segundo tratamiento con tiopurinas tras la aparición de efectos adversos, reaparecieron los mismos síntomas en el 67% de los casos. Esta reaparición de efectos adversos fue especialmente frecuente en el caso de la intolerancia digestiva, ya que en 7 de los 8 pacientes que intentaron tratamiento con MP tras un primer tratamiento con AZA reaparecieron los mismos síntomas. Estos hallazgos son discordantes con la bibliografía revisada, donde varios estudios demuestran que

aproximadamente la mitad de los pacientes que no han tolerado AZA sí toleran posteriormente MP¹⁶⁰.

Más del 70% de los efectos adversos se produjeron durante los primeros 12 meses de tratamiento, y un tercio de los mismos durante el primer mes. Esta distribución temporal de los efectos adversos ha sido descrita previamente y justifica llevar a cabo una estrecha vigilancia clínica y analítica especialmente durante las primeras semanas/meses de tratamiento^{128, 148, 160}.

Fortalezas y limitaciones del estudio

El estudio realizado cuenta con tres fortalezas: su prolongado tiempo de seguimiento, el elevado número de pacientes y que su seguimiento se encuadra dentro de la práctica clínica habitual. De este modo, nuestro estudio representa una de las cohortes con mayor tiempo de seguimiento a largo plazo descrita hasta el momento, siendo de los pocos estudios que permite evaluar la efectividad de estos fármacos (tanto en la EC como en la CU) durante más de 5 años.

Sin embargo, debemos reconocer también limitaciones en el diseño del estudio. De este modo, los datos deben interpretarse con cautela debido al diseño retrospectivo del mismo, así como a la pérdida de información y a la imposibilidad de utilizar índices de actividad más complejos que incluyan datos referentes a la actividad analítica o endoscópica de la EII. Tampoco se han registrado datos de actividad de la TPMT, si bien es cierto que en las guías de práctica clínica europeas no se recomienda su determinación de manera rutinaria.

VII. CONCLUSIONES

- La azatioprina y la mercaptopurina tienen una elevada efectividad a medio y largo plazo en el tratamiento de la EII.
- La efectividad del tratamiento con fármacos tiopurínicos es similar tanto en la EC como en la CU.
- El haber desarrollado complicaciones de la EII (megacolon, hemorragia, perforación, absceso), previas al inicio del tratamiento con tiopurínicos, se asocia con una menor efectividad de estos fármacos a largo plazo.
- En los pacientes con EC, la presencia de enfermedad perianal se asocia con una menor efectividad a largo plazo del tratamiento con tiopurínicos.
- La incidencia de recidiva de la EII a largo plazo en los pacientes que alcanzan la respuesta clínica y mantienen el tratamiento con tiopurinas es baja.
- Los fármacos tiopurínicos son relativamente seguros, tanto a corto como a largo plazo, observándose la mayor parte de los efectos adversos en los primeros meses de tratamiento.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gassull MA GF HJ, Obrador A. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Geteccc 2007; III Edición. Madrid. Arán.
2. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004; 53 Suppl 5: V1-16.
3. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1559-1568.
4. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. Gut 2013; 62: 630-649.
5. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. Therap Adv Gastroenterol 2010; 3: 77-86.
6. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. Transl Res 2012; 159: 313-325.
7. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, et al. [Epidemiological study on the incidence of inflammatory bowel disease in 4 Spanish areas. Spanish Group on the Epidemiological Study of Inflammatory Bowel Disease]. Med Clin (Barc) 1998; 110: 651-656.
8. Langholz E. Ulcerative colitis. An epidemiological study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis. Dan Med Bull 1999; 46: 400-415.
9. Rutgeerts P, Goobes K, Peeters M, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. Lancet 1991; 338: 771-774.
10. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1991; 324: 84-88.
11. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. Inflamm Bowel Dis 2011; 17: 1-5.

12. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003; 124: 1767-1773.
13. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3668-3672.
14. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1075-1081.
15. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
16. Tamboli CP, Doman DB, Patel A. Current and future role of biomarkers in Crohn's disease risk assessment and treatment. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 127-140.
17. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51: 21-25.
18. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462-1471.
19. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-814.
20. Jarnerot G, Andersson M, Franzen L. Laparoscopic appendectomy in patients with refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1562-1563.
21. Selby WS, Griffin S, Abraham N, Solomon MJ. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2834-2838.

22. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2925-2931.
23. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 781-786.
24. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588-1594.
25. Kaur N, Chen CC, Luther J, Kao JY. Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 2011; 2: 211-216.
26. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 685-693.
27. Bernstein CN, Wang MH, Sargent M, Brant SR, Collins MT. Testing the interaction between NOD-2 status and serological response to *Mycobacterium paratuberculosis* in cases of inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 968-971.
28. Lamps LW, Madhusudhan KT, Havens JM, et al. Pathogenic *Yersinia* DNA is detected in bowel and mesenteric lymph nodes from patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 220-227.
29. Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009; 137: 495-501.
30. Eaves-Pyles T, Allen CA, Taormina J, et al. *Escherichia coli* isolated from a Crohn's disease patient adheres, invades, and induces inflammatory responses in polarized intestinal epithelial cells. *Int J Med Microbiol* 2008; 298: 397-409.

31. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93:480-489.
32. Raza A, Yousaf W, Giannella R, Shata MT. Th17 cells: interactions with predisposing factors in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 161-168.
33. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 313-323.
34. Wehkamp J, Stange EF, Fellermann K. Defensin-immunology in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 3: S137-144.
35. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. [Role of biological markers in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 117-129.
36. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 1-23.
37. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27.
38. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 2-6; discussion 16-19.
39. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5A-36A.

40. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431-440.
41. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2600-2603.
42. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444-1451.
43. Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG, Jackman RJ, Stickler GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971; 285: 17-21.
44. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535.
45. Castano-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 645-659.
46. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-483; quiz 464, 484.
47. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52: 552-557.
48. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 371-383.
49. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease

behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3504-3510.

50. Chow DK, Sung JJ, Wu JC, Tsoi KK, Leong RW, Chan FK. Upper gastrointestinal tract phenotype of Crohn's disease is associated with early surgery and further hospitalization. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 551-557.

51. MacDermott RP. Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3343-3345.

52. Clemett D, Markham A. Prolonged-release mesalazine: a review of its therapeutic potential in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Drugs* 2000; 59: 929-956.

53. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 471-488.

54. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000543.

55. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000544.

56. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379-388.

57. Allgayer H. Sulfasalazine and 5-ASA compounds. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 643-658.

58. Truelove S. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Gastroenterologia* 1954; 81: 86-90.

59. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62.
60. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24-62.
61. Benchimol EI, Seow CH, Steinhardt AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD006792.
62. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-869.
63. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-266.
64. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.
65. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590-599; quiz 600.
66. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-987.
67. Allegra CJ, Chabner BA, Drake JC, Lutz R, Rodbard D, Jolivet J. Enhanced inhibition of thymidylate synthase by methotrexate polyglutamates. *J Biol Chem* 1985; 260: 9720-9726.

68. Izeradjene K, Revillard JP, Genestier L. Inhibition of thymidine synthesis by folate analogues induces a Fas-Fas ligand-independent deletion of superantigen-reactive peripheral T cells. *Int Immunol* 2001; 13: 85-93.
69. Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP. Mechanisms of action of methotrexate. *Immunopharmacology* 2000; 47: 247-257.
70. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003459.
71. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-297.
72. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-1632.
73. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-1421.
74. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-356.
75. Baron TH, Truss CD, Elson CO. Low-dose oral methotrexate in refractory inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1851-1856.
76. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 693-697.

77. Gerber DA, Bonham CA, Thomson AW. Immunosuppressive agents: recent developments in molecular action and clinical application. *Transplant Proc* 1998; 30: 1573-1579.
78. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.
79. Hawthorne AB. Ciclosporin and refractory colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 239-244.
80. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-1329.
81. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-1031.
82. Actis GC, Bresso F, Astegiano M, et al. Safety and efficacy of azathioprine in the maintenance of ciclosporin-induced remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1307-1311.
83. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-1915.
84. Haslam N, Hearing SD, Probert CS. Audit of cyclosporin use in inflammatory bowel disease: limited benefits, numerous side-effects. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 657-660.
85. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 400-409.

86. Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A. Treatment of patients with acute ulcerative colitis: conventional corticosteroid therapy (MP) versus granulocytapheresis (GMA): a pilot study. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 430-434.
87. Hanai H, Watanabe F, Yamada M, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* 2004; 70: 36-44.
88. Cabriada JL, Domenech E, Gomollon F, et al. [Consensus document on the use of granulocytapheresis in patients with inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 85-92.
89. Gomollon F, Garcia-Lopez S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 104-114.
90. Kirman I, Whelan RL, Nielsen OH. Infliximab: mechanism of action beyond TNF-alpha neutralization in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 639-641.
91. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 22-28.
92. van Deventer SJ. Transmembrane TNF-alpha, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1242-1246.
93. Sandborn WJ, Yednock TA. Novel approaches to treating inflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2372-2382.
94. Podolsky DK. Selective adhesion-molecule therapy and inflammatory bowel disease--a tale of Janus? *N Engl J Med* 2005; 353: 1965-1968.

95. Neumann F, Zohren F, Haas R. The role of natalizumab in hematopoietic stem cell mobilization. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9: 1099-1106.
96. Cabriada JL, Vera I, Domenech E, et al. [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 127-146.
97. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. [Individualized therapy with azathioprine or 6-mercaptopurine by monitoring thiopurine methyl-transferase (TPMT) activity]. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 555-562.
98. Gisbert JP, Gomollon F, Cara C, et al. Thiopurine methyltransferase activity in Spain: a study of 14,545 patients. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1262-1269.
99. Saibeni S, Virgilio T, D'Inca R, et al. The use of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 814-820.
100. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-142.
101. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. [Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 401-415.
102. Gisbert JP, Chaparro M, Gomollon F. Common misconceptions about 5-aminosalicylates and thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3467-3478.
103. Menor C, Fueyo J, Escribano O, et al. Thiopurine methyltransferase activity in a Spanish population sample: decrease of enzymatic activity in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2002; 8: 243-248.

104. Gisbert JP, Gomollon F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1783-1800.
105. Lennard L. Assay of 6-thioinosinic acid and 6-thioguanine nucleotides, active metabolites of 6-mercaptopurine, in human red blood cells. *J Chromatogr* 1987; 423: 169-178.
106. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 717-722.
107. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 423-433.
108. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 126-137.
109. Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, Sacknoff AL. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1198-1205.
110. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-489.
111. Gisbert JP, Nino P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228-238.
112. Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 294-298.

113. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013; 145: 758-765 e752; quiz e714-755.
114. Travis S. Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1277-1279.
115. Cuillerier E, Lemann M, Bouhnik Y, Allez M, Rambaud JC, Modigliani R. Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a retrospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1291-1296.
116. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006873.
117. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2089-2096.
118. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347: 215-219.
119. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-1818.
120. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 80-85.

121. de Jong DJ, Derijks LJ, Naber AH, Hooymans PM, Mulder CJ. Safety of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; 69-72.
122. Tanis AA. Azathioprine in inflammatory bowel disease, a safe alternative? *Mediators Inflamm* 1998; 7: 141-144.
123. Lamers CB, Griffioen G, van Hogezaand RA, Veenendaal RA. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999; 230: 111-115.
124. Markowitz JF. Therapeutic efficacy and safety of 6-mercaptopurine and azathioprine in patients with Crohn's disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3 Suppl 1: S23-29.
125. Gearry RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1149-1157.
126. Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM, Hommes DW. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 715-729.
127. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993; 34: 1081-1085.
128. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1518-1527.
129. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 623-628.

130. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641-649.
131. Su CG, Stein RB, Lewis JD, Lichtenstein GR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease: do risks outweigh benefits? *Dig Liver Dis* 2000; 32: 518-531.
132. Warman JJ, Korelitz BI, Fleisher MR, Janardhanam R. Cumulative experience with short- and long-term toxicity to 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 220-225.
133. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 433-440.
134. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 304-310.
135. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1660-1666.
136. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
137. A WR. *The Spread of Tumors in the Human Body*. London, Butterworth & Co 1952.
138. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000545.

139. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 630-642.
140. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000067.
141. Bastida Pa NP. Optimization of immunomodulatory treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 511-516.
142. Thia KT, Li M, Ling KL, Kong SC, Ooi CJ. Azathioprine is effective in corticosteroid-dependent Asian inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 809-815.
143. Jharap B, Seinen ML, de Boer NK, et al. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1541-1549.
144. Kim PS, Zlatanich J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3254-3257.
145. Camus M, Seksik P, Bourrier A, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 389-394.
146. Chebli JM, Gaburri PD, De Souza AF, et al. Long-term results with azathioprine therapy in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease: open-label prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 268-274.
147. Yoshino T, Matsuura M, Minami N, et al. Efficacy of Thiopurines in Biologic-Naive Japanese Patients With Crohn's Disease: A Single-Center Experience. *Intest Res* 2015; 13: 266-273.

148. Sood R, Ansari S, Clark T, Hamlin PJ, Ford AC. Long-term efficacy and safety of azathioprine in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 191-197.
149. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S, Bianchi Porro G. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 330-333.
150. Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 613-619.
151. Kull E, Beau P. [Compared azathioprine efficacy in ulcerative colitis and in Crohn's disease]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 367-371.
152. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990; 117: 809-814.
153. Park SK, Yang SK, Ye BD, et al. The long-term efficacy of azathioprine in steroid-dependent ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1386-1393.
154. Kennedy NA, Kalla R, Warner B, et al. Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1313-1323.
155. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Norregaard P, Gronbaek K, Fallingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1147-1152.
156. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2760-2767.

157. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD000478.
158. Wenzl HH, Primas C, Novacek G, et al. Withdrawal of long-term maintenance treatment with azathioprine tends to increase relapse risk in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1414-1423.
159. French H, Mark Dalzell A, Srinivasan R, El-Matary W. Relapse rate following azathioprine withdrawal in maintaining remission for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1929-1936.
160. Chaparro M, Ordas I, Cabre E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1404-1410.
161. Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 843-850.
162. Pitchumoni CS, Rubin A, Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 246-253.
163. Rasmussen HH, Fonager K, Sorensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 199-201.
164. Hegnhøj J, Hansen CP, Rannem T, Sobirk H, Andersen LB, Andersen JR. Pancreatic function in Crohn's disease. *Gut* 1990; 31: 1076-1079.
165. Ardizzone S, Cassinotti A, Manes G, Porro GB. Immunomodulators for all patients with inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 31-42.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Evaluación de la eficacia del tratamiento con tiopurinas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Nº de paciente: **Sexo:** **Fecha de diagnóstico:** **Edad al diagnóstico:** **Edad actual:**

Tiempo de evolución de la enfermedad hasta iniciar tratamiento con tiopurínicos:

Tipo de EII: ☐ CU (☐ proctitis; ☐ colitis izquierda; ☐ colitis extensa); ☐ EC (**L** 1 – 2 – 3 – 4; **B** 1 – 2 – 3; ☐ **p**); ☐ Colitis no clasificable o indeterminada.

Cambio de diagnóstico: ☐ No ☐ Sí

Tabaco: ☐ No ☐ Ex ☐ Sí

Manifestaciones extraintestinales: ☐ No ☐ Sí

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Artropatía periférica | <input type="checkbox"/> Tipo I (< 5 articulaciones de carga) |
| | <input type="checkbox"/> Tipo II (> 5 articulaciones de carga) |
| <input type="checkbox"/> Espondilitis anquilopoyética | |
| <input type="checkbox"/> Sacroileitis | |
| <input type="checkbox"/> Cutáneas | <input type="checkbox"/> Eritema nodoso |
| | <input type="checkbox"/> Pioderma gangrenoso |
| | <input type="checkbox"/> Otro (Especificar_____) |
| <input type="checkbox"/> Oculares | <input type="checkbox"/> Iridociclitis |
| | <input type="checkbox"/> Epiescleritis |
| <input type="checkbox"/> Colangitis | |
| <input type="checkbox"/> Trombosis | <input type="checkbox"/> Arterial |
| | <input type="checkbox"/> Venosa |

Complicaciones: ☐ No ☐ Sí

Tipo de complicación: ☐ Megacolon ☐ Hemorragia ☐ Perforación ☐ Absceso

Cirugías: ☐ No ☐ Sí (Indicación _____ Tipo _____ Fecha _____)

Indicación de la cirugía: ☐ Resección i. delgado ☐ Resección colon ☐ Resección i. delgado y colon

- ☐ Proctocolectomía con reservorio ☐ Proctocolectomía con ileostomía definitiva
- ☐ Colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal ☐ Estricturoplastia
- ☐ Drenaje absceso ☐ Tratamiento fístula ☐ Otro

Complicaciones cirugía: ☐ No ☐ Sí

- ☐ Fallo anastomosis ☐ Hemorragia ☐ Perforación ☐ Absceso

TRATAMIENTO MÉDICO:

5-ASA: ☐ No ☐ Sí (☐ Oral ☐ Tópico)

Corticoides: ☐ No ☐ Sí

Respuesta ☐ No ☐ Sí

Corticodependencia ☐ No ☐ Sí

Corticorresistencia ☐ No ☐ Sí

Tiopurinas: ☐ AZA (dosis _____ mg/kg/día); ☐ MP (dosis _____ mg/kg/día); Fecha inicio _____

Aumentó dosis ☐ No ☐ Sí Fecha del aumento _____ Cambio a AZA/MP ☐ No ☐ Sí Fecha del cambio _____

Indicación del tratamiento: ☐ Inducción remisión ☐ Mantenimiento remisión ☐ Profilaxis recurrencia postquirúrgica
☐ Enfermedad fistulizante ☐ Asociación con biológicos

Eficacia del tratamiento: ☐ Remisión sin otro tratamiento ☐ Remisión con otro tratamiento ☐ Cierre fístulas
☐ Respuesta sin remisión ☐ Fracaso

Sigue tratamiento: ☐ No ☐ Sí

Efectos adversos: ☐ No ☐ Sí

- ☐ Alopecia ☐ Anemia ☐ Aplasia ☐ Artralgias ☐ Hepatotoxicidad
- ☐ Hiperglucemia ☐ Hipertensión ☐ Hipertricosis ☐ Infección ☐ Insuficiencia renal
- ☐ Leucopenia ☐ Náuseas/vómitos ☐ Neoplasia ☐ Neumonitis ☐ Neuropatía
- ☐ Pancreatitis ☐ Otro (_____)

Retirada por efectos adversos: ☐ No ☐ Sí (Fecha _____)

Retirada por fracaso: ☐ No ☐ Sí (Fecha _____)

En caso de recibir un segundo tiopurínico:

Eficacia del tratamiento: ☐ Remisión sin otro tratamiento ☐ Remisión con otro tratamiento ☐ Cierre fístulas
☐ Respuesta sin remisión ☐ Fracaso

Sigue tratamiento: ☐ No ☐ Sí

Efectos adversos: ☐ No ☐ Sí

- ☐ Alopecia ☐ Anemia ☐ Aplasia ☐ Artralgias ☐ Hepatotoxicidad
- ☐ Hiperglucemia ☐ Hipertensión ☐ Hipertricosis ☐ Infección ☐ Insuficiencia renal
- ☐ Leucopenia ☐ Náuseas/vómitos ☐ Neoplasia ☐ Neumonitis ☐ Neuropatía
- ☐ Pancreatitis ☐ Otro (_____)

Retirada por efectos adversos: ☐ No ☐ Sí (Fecha _____)

Retirada por fracaso: ☐ No ☐ Sí (Fecha _____)

Metotrexato: ☐ No ☐ Sí

Lo recibieron tras tiopurínicos ☐ No ☐ Sí

Anti-TNFα: ☐ No ☐ Sí Fecha inicio _____

☐ IFX (dosis y frecuencia _____) ☐ ADA (dosis y frecuencia _____)

☐ Otros (Fármaco _____ dosis y frecuencia _____)

Aumentó dosis ☐ No ☐ Sí Fecha del aumento _____

Cambio a otro antiTNF ☐ No ☐ Sí Fecha del aumento _____ Fármaco _____

Indicación del tratamiento: ☐ Inducción remisión ☐ Fístula perianal ☐ Otras fístulas

☐ Mantenimiento remisión ☐ Manifestaciones extraintestinales

Eficacia del tratamiento: ☐ Remisión sin esteroides ☐ Remisión con esteroides ☐ Cierre fístulas

☐ Respuesta sin remisión ☐ No respuesta primaria

Pérdida de respuesta inicial: ☐ No ☐ Sí

Sigue tratamiento: ☐ No ☐ Sí

Efectos adversos: ☐ No ☐ Sí

☐ Reacción infusión ☐ Insuficiencia cardíaca ☐ Hipersensibilidad tardía

☐ Enfermedad neurológica ☐ Edema ☐ Anafilaxia ☐ Autoanticuerpos

☐ Neoplasia ☐ Infección ☐ Otro (_____)

Retirada por efectos adversos: ☐ No ☐ Sí (Fecha _____)

Retirada por fracaso: ☐ No ☐ Sí (Fecha _____)

Evaluación del tratamiento con tiopurínicos:

¿Ha completado al menos 4 meses de tratamiento? ☐ No ☐ Sí

¿Ha completado al menos 12 meses de tratamiento? ☐ No ☐ Sí

Eficacia a los 12 meses de tratamiento (PP) ☐ Fracaso ☐ Éxito

Eficacia a los 12 meses de tratamiento (ITT) ☐ Fracaso ☐ Éxito

Eficacia a largo plazo (PP) ☐ Fracaso ☐ Éxito

Eficacia a largo plazo (ITT) ☐ Fracaso ☐ Éxito

Tiempo total de tratamiento con tiopurínicos (meses) _____